

Über die Darstellung von β -Lactamen
durch Anlagerung von Ketenen an
Schiff'sche Basen und Δ^2 -Thiazoline.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen
zur Erlangung des Doktor-Grades

vorgelegt von

Alfred Jäger aus Donauwörth

1956

Über die Darstellung von β -Lactamen durch Anlagerung von
Ketenen an Schiff'sche Basen und Δ^2 -Thiazoline.

Der Naturwissenschaftlichen Fakultät der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen

zur
Erlangung des Doktorgrades

vorgelegt von
ALFRED JÄGER
aus Donauwörth

Als Dissertation genehmigt
von der
Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Erlangen

Tag der mündlichen Prüfung: 18. Juli 1956



Dekan: Prof. Dr. Th. S c h n e i d e r
Berichterstatter: Dr. R. P f l e g e r
Berichterstatter: Prof. Dr. O. D a n n

Ausgeführt in der Zeit von Oktober 1954 bis März 1956
im Institut für Angew. Chemie
der Universität Erlangen

Meinem verehrten Lehrer, Herrn Privatdozent Dr. R. Pfleger
schulde ich aufrichtigen Dank für die Überlassung des
Themas, sowie für die großzügige Unterstützung und wert-
vollen Ratschläge, die entscheidend zum Gelingen der vor-
liegenden Arbeit beitrugen.

Meinen lieben Eltern
gewidmet!

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
Einleitung	1
Anlagerung von Diphenylketen an subst. Benzalaniline	9
Anlagerung von Diphenylketen an Schiff'sche Basen mit aliphatischen Gruppierungen	18
Anlagerung von Diphenylketen an Δ^2 -Thiazoline ...	23
Darstellung und Anlagerung von Phenylketen an Benzalanilin	29
Anlagerung von Phenylketen an subst. Benzalaniline .	36
Anlagerung von Phenylketen an Schiff'sche Basen mit aliphatischen Gruppierungen	40
Versuche zur Anlagerung von Phenylketen an Δ^2 - Thiazoline	44
Anlagerungsversuche mit Keten	46
Versuche zur Einführung einer Nitrosogruppe in das β -Lactam der β -Anilino- β -phenyl-propionsäure	51
Experimenteller Teil	54
Zusammenfassung	107

Einleitung

γ und δ -Aminosäuren gehen, wie schon Schotten ¹⁾ und Gabriel ²⁾ feststellten, beim Schmelzen unter Wasseraustritt in die γ - und δ -Lactame, d.h. Pyrrolidone bzw. Piperidone, über. β -Lactame sind dagegen auf diese Weise nicht darstellbar. In der älteren Literatur ist nur ein Fall beschrieben, in dem aus einer β -Aminosäure mittels Acetylchlorid ein Ringschluß zum β -Lactam gelungen ist. Es handelt sich um die von Staudinger durchgeführte Synthese des β -Lactams der α, α -Dimethyl- β -phenyl- β -benzylaminopropionsäure ³⁾. Aber auch auf einem ganz anderen Wege hat Staudinger β -Lactame herstellen können, nämlich durch Anlagerung von Keten bzw. Diphenylketen an Schiff'sche Basen. Durch Anlagerung der beiden Ketene an Benzalanilin erhielt er u.a. die β -Lactame der β -Anilino- α, α , β -triphenylpropionsäure ⁴⁾ bzw. der β -Anilino- β -phenylpropionsäure ⁵⁾.

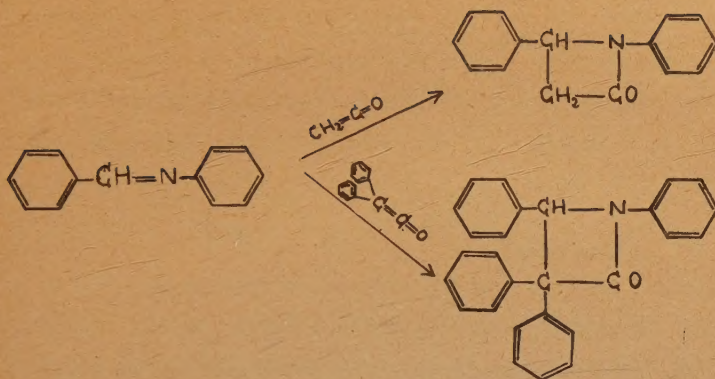
1) C.Schotten, Ber.dtsch.chem.Ges. 21,2240 (1888)

2) S.Gabriel, Ber.dtsch.chem.Ges. 22,3338 (1889)

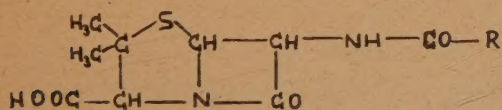
3) H.Staudinger, Liebigs Ann.Chem. 374,13 (1910)

4) H.Staudinger, Ber.dtsch.chem.Ges. 40,1147 (1907)

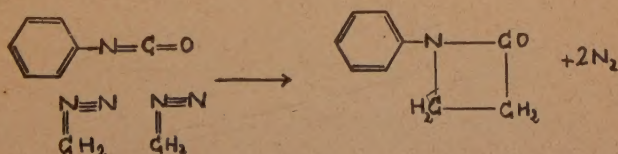
5) H.Staudinger, Ber.dtsch.chem.Ges. 50,1037 (1917)



Es gelang Staudinger dagegen nicht, das äußerst unbeständige Phenylketen an Schiff'sche Basen anzulagern. In der Folgezeit wurde die interessante Stoffklasse der β -Lactame wenig bearbeitet. Erst nachdem man 1944 das Vorhandensein eines β -Lactamringes im Penicillin

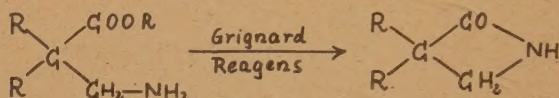


bewiesen hatte, befaßte man sich wieder eingehender mit dem Studium der β -Lactame. Dabei fand man in einigen Fällen neue Darstellungsmethoden für diese Körperklasse. So konnte Sheehan ⁶⁾ zeigen, daß zwei Mol Diazomethan mit einem Mol Phenylisocyanat das β -Lactam der β -Phenylaminopropionsäure ergeben.

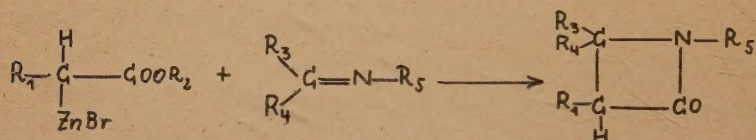


6) J.C. Sheehan, J.Amer.chem.Soc. 70,1985 (1950)

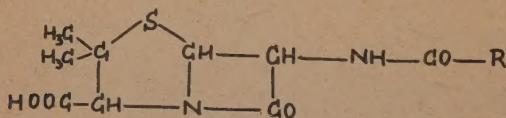
Bestian ⁷⁾ fand, daß bei der Einwirkung von Grignard Reagens auf β -Aminosäureester eine Abspaltung von Alkohol unter Bildung des β -Lactams stattfindet. Er konnte auf diese Weise das β -Lactam der β -Amino- α, α -diäthylpropionsäure darstellen.



Gilman und Speeter ⁸⁾ stellten fest, daß auch andere metallorganische Verbindungen für die β -Lactamsynthese geeignet sind. Sie gelangten von geeigneten Imiden aus über die Reformatzki-Reaktion zu den β -Lactamen:



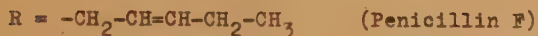
Obwohl nun also eine Reihe von Darstellungsmethoden für β -Lactame bekannt geworden ist, ist trotz zahlloser Versuche bis in die jüngste Zeit eine einwandfreie Totalsynthese des Penicillins nicht gelungen. Dieses Antibiotikum, wie es aus den Kulturmedien von *Penicillium notatum* gewonnen wird, ist kein einheitlicher Körper. Es besteht aus einem Gemisch von Verbindungen der allgemeinen Formel:



7) W. Bestian, Chemiker-Ztg. 74, 332 (1950)

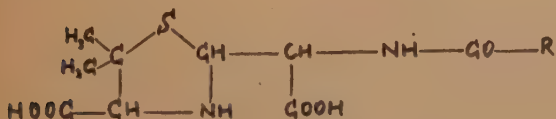
8) H. Gilman und E. Speeter, J. Amer. chem. Soc. 65, 2255 (1943)

Sie unterscheiden sich nur durch verschiedene Reste R.



Eine biologische Partialsynthese der Penicilline ist insofern gelungen, als man durch Zusätze von Verbindungen mit den Resten R zu den Nährböden von *Penicillium notatum* erhebliche Ausbeutesteigerungen erzielen konnte. Darüber hinaus gelang es noch durch diese Methode, "künstliche" Penicilline darzustellen, d.h. solche, die einen Rest R enthalten, der in den natürlichen Penicillinen nicht vorkommt ⁹⁾.

Ein β -Lactamringschluß aus dem aufgespaltenen Penicillinmolekül, der Penicilloinsäure, soll nach Süß ¹⁰⁾ mit PCl_3 möglich sein; die Ausbeuten sind jedoch so minimal, daß nur durch einen positiven biologischen Test auf die Bildung des Penicillins geschlossen wurde. Süß konnte auch durch Zusatz der Penicilloinsäure zu *Penicillium*-Nährböden eine Erhöhung der Ausbeute an Penicillin erzielen ¹¹⁾. Man kann jedoch nicht ohne weiteres daraus schließen, daß die Penicilloinsäure das Zwischenprodukt für die

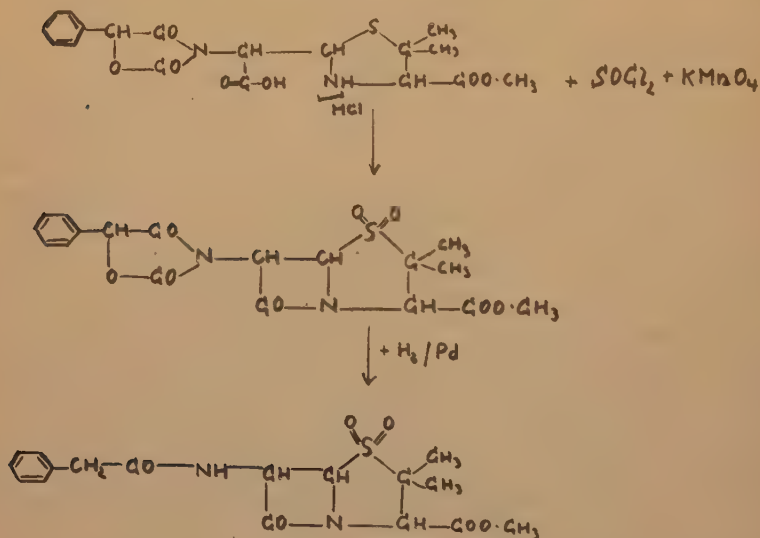


9) The Chemistry of Penicillin, University Princeton 1949, S.642 Tab. V.

10) O.Süß, Liebigs Ann.Chem. 571,201 (1951)

11) O.Süß, Liebigs Ann.Chem. 569,153 (1953)

Biogenese des β -Lactamringes ist, denn eine große Anzahl von Verbindungen wie z.B. Cystein, Dimethylcystein und viele andere mehr ¹²⁾ vermögen ebenso die Ausbeute an Penicillin zu erhöhen ¹³⁾. Neuerdings hat Sheehan ¹⁴⁾ auf dem Internationalen Chemikerkongreß in Zürich 1955 berichtet, daß ihm die Totalsynthese eines Penicillinderivates durch β -Lactamring-schluß einer Thiazolidinessigsäure -(2) mittels SOCl_2 ge-glückt sei. Der Syntheseweg sei kurz formuliert:



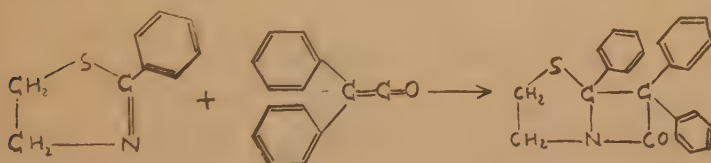
Die Oxydation zum Sulfon war erforderlich, um das entstandene Produkt aus dem Reaktionsgemisch isolieren zu können. Das so gewonnene Sulfon erwies sich als identisch mit dem analogen Umwandlungsprodukt aus Penicillin.

12) The Chemistry of Penicillin, S.673 (Tabelle) l.c.

13) O.Stone u. W.Fabrelle, Science(New York) 105,2706 (1947)

14) J.C.Sheehan, Angew.Chem. 67,762 (1955)

Bei Bestrebungen, die Totalsynthese des Penicillins bzw. penicillinähnlicher Substanzen auf anderem Wege vorzunehmen, hat man sich auch bemüht, den β -Lactamringschluß, der die größte Schwierigkeit des Syntheseproblems bedeuten dürfte, durch Ketenanlagerung an Δ^2 -Thiazoline zu erreichen. Man hoffte, durch diese einfache Reaktion das Thiazolidin- β -Lactamgerüst des Penicillins aufbauen zu können. Diese Versuche verliefen mit einer Ausnahme alle negativ. Nur ein einziges Δ^2 -Thiazolin, nämlich das 2-Phenyl- Δ^2 -thiazolin, reagierte mit Diphenylketen zum β -Lactam der 2-Phenyl-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2) ¹⁵⁾.

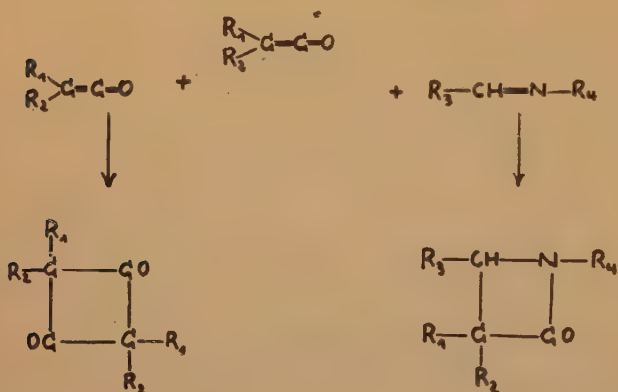


Die Anlagerungsfähigkeit hängt also bei dieser Reaktion offenbar sehr stark sowohl von den Substituenten des Ketens als auch von denen des Reaktionspartners ab. Da nun wenig darüber bekannt geworden ist, unter welchen konstitutionellen Einflüssen Ketene sich an Verbindungen, die eine C=N-Gruppierung enthalten, anlagern, erschien es zweckmäßig, beim Studium dieser Reaktion zunächst wieder auf einfachere Imide zurückzugreifen.

Es war deshalb zunächst das Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, inwieweit die Anlagerungsfähigkeit verschiedener Ketene an Schiff'sche Basen, insbesondere Benzalaniline, von Substituenten der Phenylkerne beeinflusst wird.

15) The Chemistry of Penicillin, S.984 l.c.

Allgemein sei hierbei auf die mehr, oder weniger leicht eintretende Dimerisierung von Ketenen zu Cyclobutanderivaten verwiesen ¹⁶⁾. Es ist einleuchtend, daß die Alternative, ob die Anlagerung leichter an ein eigenes oder an das artfremde Molekül mit einer C=N-Gruppierung erfolgt, entscheidend ist für die hier vorliegende Problemstellung.



Über den Ablauf der beiden konkurrierenden Reaktionen können, worauf auch in der Literatur hingewiesen wird ¹⁷⁾, jedoch schwerlich Voraussagen gemacht werden. Es müssen deshalb erst Erfahrungen darüber gesammelt werden, ob gesetzmäßige Zusammenhänge festzustellen sind, in welchem Ausmaße Substituenten der Reaktionspartner von Einfluß auf die anlagerungsfähigkeit sind. Derartige an Modellversuchen erworbene Erkenntnisse könnten für die Anlagerungsreaktionen an andere Schiff'sche Basen und kompliziertere Verbindungen mit Imidstruktur von Bedeutung sein. Sie sollten insbesondere für die Klärung der Anlagerungsverhältnisse von Ketenen an Δ^2 -Thia-

16) H. Staudinger, Die Ketene, Verlag F. Enke, Stuttgart, (1912), S. 38

17) The Chemistry of Penicillin, S. 984 l.c.

zähne dienen, die in Rahmen dieser Arbeit für solche
Reaktionen herangezogen wurden.

Vorbemerkung.

Um die in dieser Arbeit durchgeführten Reaktionen übersichtlich zu beschreiben, wurde eine Einteilung in drei Kapitel vorgenommen, welche die Anlagerung von

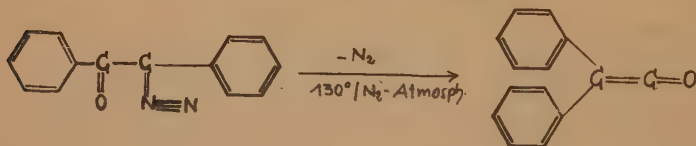
1) Diphenylketen, 2) Phenylketen und 3) von Keten an verschiedene Reaktionspartner behandeln.

Im ersten Teil dieser Kapitel werden jeweils die Anlagerungen an Schiff'sche Basen, im zweiten Teil die Anlagerungen an Δ^2 -Thiazoline besprochen.

K A P I T E L 1

(Versuche mit Diphenylketen)

Das Diphenylketen wurde nach Staudinger¹⁸⁾ aus Azibenzil durch thermische Stickstoffabspaltung dargestellt.



A.) Einwirkung von Diphenylketen auf Schiff'sche Basen.

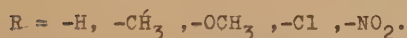
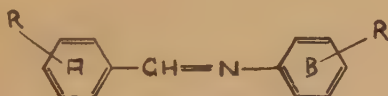
A₁) Anlagerung von Diphenylketen an Benzalaniline, die im Kern A substituiert sind.

Für die Umsetzungen wurden Derivate des Benzaldehydanils gewählt, in denen jeweils ein Phenylkern in den drei verschiedenen Stellungen mit -CH₃, -OCH₃, -Cl bzw. -NO₂-Gruppen substituiert

18) H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 1622 (1911)

war.

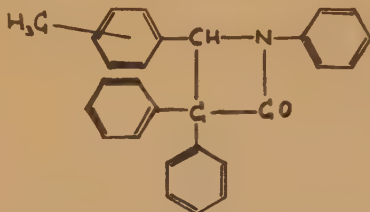
Um eine allgemeine und einfache Kennzeichnung der Derivate des Benzaldehydanils vorzunehmen, wird der Phenylkern der Benzalgruppe mit A, der Phenylkern der Anilinogruppe mit B bezeichnet.



Zunächst werden die Anlagerungsversuche von Diphenylketen an Derivate des Benzaldehydanils besprochen, die im Kern A, d.h. also im Benzalkern, substituiert sind.

Wie eingangs erwähnt, reagiert Diphenylketen mit Benzalanilin in guter Ausbeute zum β -Lactam der β -Anilino- α,α,β -triphenylpropionsäure. In diesem Kapitel wird nun näher festgelegt, welche Substituenten im Benzaldehydkern im Hinblick auf ihre Art und Stellung diese Reaktion beeinflussen. Grundsätzlich können diese Reaktionen in benzolischer, ätherischer oder Essigesterlösung durchgeführt werden. Dabei ist in absolutem Medium zu arbeiten, da vorhandenes Wasser sowie alle Stoffe mit aktiven H-Atomen, vor allem aber Amine, schnell mit Keten reagieren. Die Basen müssen daher in möglichst großer Reinheit vorliegen. Bei flüssigen Schiff'schen Basen erwies es sich als äußerst vorteilhaft, unter Ausschluß von Lösungsmitteln zu arbeiten. Die Reaktionen verliefen in diesem Falle schneller und waren meist bei guten Ausbeuten in wenigen Minuten beendet.

Die im Kern A mit der Methylgruppe substituierten Benzalaniline reagierten gut mit Diphenylketen und lieferten, wenn auch in etwas geringerer Ausbeute als das Benzalanilin, die entsprechenden β -Lactame.

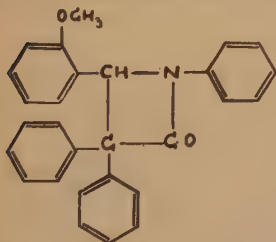


(I , II , III)

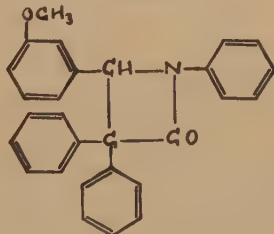
- (I) β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(o-tolyl)-propionsäure
- (II) β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(m-tolyl)-propionsäure
- (III) β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(p-tolyl)-propionsäure

Die Methylgruppe im Phenylkern der Benzalgruppe hat im Hinblick auf ihre Stellung keinen Einfluß auf die Reaktion, da aus den drei Verbindungen unter gleichen Bedingungen annähernd gleiche Ausbeuten erhalten wurden.

Bei der Umsetzung von Diphenylketen mit den drei Methoxybenzal-anilinen konnte festgestellt werden, daß der Verlauf der Reaktion in hohem Grade von der Stellung des Substituenten im Phenylkern der Benzalgruppe abhängig war. So reagierte das o-Methoxybenzal-anilin bei Raumtemperatur in annehmbarer Ausbeute zum β -Lactam der β -Anilino- α,α -diphenyl- β -(o-methoxyphenyl)-propionsäure (IV). Dagegen fand die Anlagerung des Diphenylketens an das m-Methoxybenzal-anilin erst beim Erhitzen der beiden Substanzen auf 180° statt. Diese Reaktion verläuft im Gegensatz zur ersteren vermutlich endotherm, da sie erst durch längeres Erhitzen zu Ende geführt werden konnte. Nur unter diesen energischen Bedingungen bildete sich das β -Lactam der β -Anilino- α,α -diphenyl- β -(m-Methoxyphenyl)-propionsäure (V).



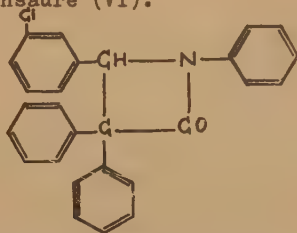
(IV)



(V)

Im Gegensatz dazu reagierte das p-Methoxybenzal-anilin nicht mit Diphenylketen. Änderungen in der Anwendung der Lösungsmittel und Temperaturen, ja selbst Erhitzen der beiden Substanzen im geschlossenen Rohr führten zu keiner Anlagerung. Somit findet also in den Methoxybenzal-anilinen mit Wanderung der Methoxygruppe von der ortho- über die meta- zur para-Stellung eine fortschreitende Inaktivierung der C=N-Doppel-

bindung gegenüber Diphenylketen als Reaktionspartner statt. Interessant ist der Einfluß des Chlorsubstituenten in Abhängigkeit von seiner Stellung im Phenylkern auf diese Reaktion. Es zeigte sich, daß nur das m-Chlorbenzalanilin in der Lage war, mit Diphenylketen zu reagieren. Diese Anlagerung verlief bei Raumtemperatur mit der gleichen Leichtigkeit wie beim chlorfreien Benzalanilin. Es bildete sich in guter Ausbeute das β -Lactam der β -Anilino- β -(m-chlorphenyl)-propionsäure (VI).



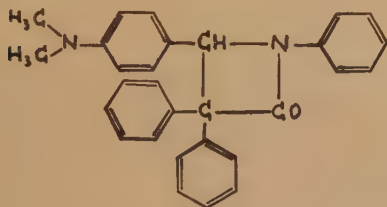
(VI)

Die entsprechenden ortho- und para- β -Lactame waren selbst unter den drastischen Bedingungen nicht darstellbar, deren Anwendung beim m-Methoxybenzalanilin zum Erfolg führte. Offensichtlich bewirkt also Chlor in ortho- und para-Stellung eine Inaktivierung der Doppelbindung Schiff'scher Basen, wodurch die Anlagerung von Diphenylketen verhindert wird.

Um den Einfluß von Substituenten zweiter Ordnung auf die Anlagerungsreaktion festzustellen, wurden die drei Nitrobenzalaniline mit Diphenylketen umgesetzt. Hierbei ergab sich, daß in keinem Falle eine Anlagerung erzielt werden konnte. Die Nitrobenzalaniline erwiesen sich als vollkommen resistent gegenüber Diphenylketen. Die verschiedensten Versuchsbedingungen -den bisher geschilderten analog- führten in keinem

Fälle zu einer β -Lactambildung. Die entsprechenden β -Lactame ließen sich auch nicht spurenweise isolieren. Die unveränderten Ausgangsmaterialien konnten in jedem Falle wieder erhalten werden.

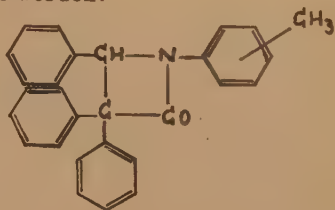
Das p-Dimethylaminobenzalanilin erwies sich, im Gegensatz zu dem entsprechenden Nitroprodukt, als sehr anlagerungsfreudig gegenüber Diphenylketen. Diese Base lagerte das Keten bei Raumtemperatur im Verlaufe eines Tages in guter Ausbeute zum β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(p-dimethylamino-phenyl)-propionsäure an (VII).



(VII)

A₂) Anlagerung von Diphenylketen an Benzalaniline, die im Kern B substituiert sind.

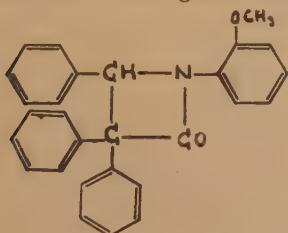
Die im Anilinkern substituierten Benzaldehydanile, die aus Benzaldehyd und verschiedenen substituierten Anilinen gewonnen wurden, zeigten allgemein gegenüber Diphenylketen ähnliches Verhalten wie die entsprechenden im Benzalkern substituierten Benzaldehydanile. Jedoch erwies sich die Doppelbindung in diesen Verbindungen in einigen Fällen etwas stärker aktiviert. Dies machte sich in schnellerem Reaktionsverlauf und höheren Ausbeuten bemerkbar. So war es beispielsweise in keinem Falle nötig, die Reaktion durch Zuführung von Wärme in Gang zu bringen. Die Benzaldehyd-Toluidine -mit dem Methylsubstituenten im Kern B in den drei verschiedenen Stellungen- setzten sich mit etwas besserer Ausbeute als die entsprechenden Methylbenzalaniline um. Folgende Verbindungen konnten auf diese Weise erhalten werden:



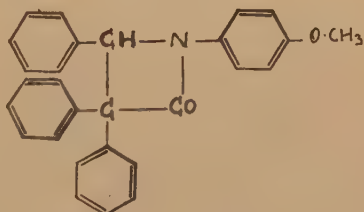
(VIII , IX , X ,)

- (VIII) β -Lactam der β -(o-Toluidino)- α,α,β -triphenylpropion-
säure
(IX) β -Lactam der β -(m-Toluidino)- α,α,β -triphenylpropion-
säure
(X) β -Lactam der β -(p-Toluidino)- α,α,β -triphenylpropion-
säure

Ein abweichendes Verhalten machte sich bei den Benzaldehydanisidinen, d.h. im Kern B mit der Methoxygruppe substituierten Benzaldehydanilen, bemerkbar. Während bei o-Stellung des Substituenten ebenfalls in guter Ausbeute sich das β -Lactam der β -(o-Anisidino)- α, α, β -triphenylpropionsäure (XI) bildete, zeigte die p-Verbindung ein wesentlich geringeres Reaktionsvermögen mit Diphenylketen. Es bildete sich, wenn auch in ganz geringer Ausbeute, das β -Lactam der β -(p-Anisidino)- α, α, β -triphenylpropionsäure (XII). Die analoge Verbindung konnte bei den im Kern A substituierten Benzaldehydanilen nicht gewonnen werden.



(XI)

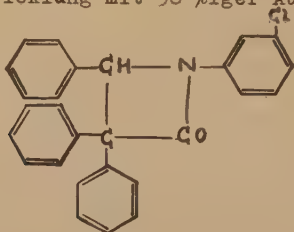


(XII)

Wie in der Literatur beschrieben ist ¹⁹⁾, stellt das Benzaldehyd-o-anisidin eine äußerst unbeständige Verbindung dar. Die entsprechende meta-Verbindung, die in der Literatur noch nicht beschrieben ist, konnte trotz großer Mühe nicht gewonnen werden. Bei Versuchen, die Base darzustellen, wurde stets ein hochviskoses Öl erhalten, welches sich mit Diphenylketen nicht umsetzte. Wahrscheinlich handelt es sich dabei um ein Polymerisationsprodukt, das sich aus der sehr unbeständigen Schiff'schen Base gebildet hat.

19) E.Bures u. Z.Schlesinger, Casopis cecoslov. Léčarstva 13, 165-175 (1933). (ref.Chem.Zentr.Bl.1933, IIb, S.2663)

Bei der Umsetzung der drei Benzaldehydchloraniline mit Diphenylketen bildete ebenso wie bei den Chlortenzalanilinen nur die m-Verbindung ein β -Lactam (XIII). Hier machte sich ein stark aktivierender Einfluß des m-ständigen Chloratoms bemerkbar, denn die Reaktion nahm einen, bei keiner anderen entsprechenden Umsetzung beobachteten, stürmischen Verlauf. Das β -Lactam bildete sich unter heftiger Wärmeentwicklung mit 98 %iger Ausbeute.



(XIII)

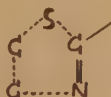
(XIII) β -Lactam der β -(m-Chloranilino)- α, α, β -triphenylpropionsäure.

Die entsprechenden ortho- und para-chlorsubstituierten Verbindungen lieferten nicht einmal spurenweise β -Lactame. Die drei die Nitrogruppe enthaltenden Basen lieferten auch in dieser Reihe keinerlei Anlagerungsprodukte. Selbst nach längerem Erwärmen auf 150° im geschlossenen Rohr wurden bei der Aufarbeitung des Reaktionsgemisches nur die unveränderten Ausgangskomponenten erhalten.

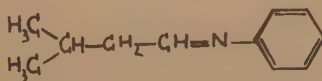
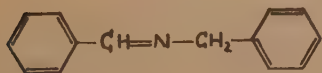
A₃) Anlagerung von Diphenylketen an Anile, die sich von aliphatischen Aldehyden ableiten bzw. von Aldehyden, die über einen aliphatischen Rest mit Phenylkernen verbunden sind.

Bisher sind in dieser Arbeit nur solche β -Lactame abgehandelt worden, die sich von kernsubstituierten Derivaten des Benzal-anilins ableiten. Wie eingangs schon erwähnt, sollten diese Anlagerungsversuche zur Aufklärung der Anlagerungsreaktionen in Abhängigkeit von den Substituenten dienen. Die daraus gezogenen Schlüsse sollten dann auf kompliziertere Systeme, vor allem aber auf Thiazoline übertragen werden.

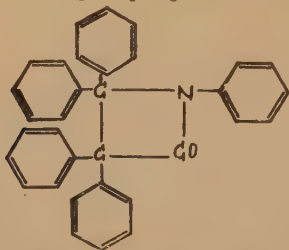
Die Δ^2 -Thiazoline sind nun eine Verbindungsklasse, bei welcher die C=N-Gruppierung über eine Brücke mit aliphatischem Charakter zu einem Ring geschlossen ist.



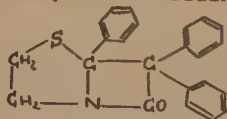
Es war nun gefunden worden, daß Schiff'sche Basen, in welchen der Stickstoff oder der Kohlenstoff nicht, wie beim Benzal-anilin, mit aromatischen Resten, sondern mit aliphatischen Resten verknüpft ist, im allgemeinen nicht mit den hier verwendeten Ketenen reagieren. Das Benzylbenzalammin und das Iso-valerylaldehydanil reagieren zum Beispiel nicht mit Diphenylketen.



Im Gegensatz dazu hat Staudinger ²⁰⁾ gefunden, daß durch die Anhäufung von Phenylgruppen, wie sie zum Beispiel im Benzo-phenonanil vorliegt, die Anlagerungsfähigkeit stark erhöht wird. Das Lactam der β -Anilino- $\alpha, \alpha, \beta, \beta$ -tetraphenylpropion-säure bildet sich nämlich schneller und in wesentlich besserer Ausbeute als das entsprechende β -Lactam, das aus Benzal-anilin und Diphenylketen entsteht.



Nach dem Gesagten ist es also nicht verwunderlich, daß Δ^2 -Thiazoline, in denen ja eine ringförmige, "aliphatische" Verknüpfung der Imidgruppe vorliegt, sich im allgemeinen nicht mit Ketenen umsetzen. Es wird verständlich, daß die Einführung eines Phenylkernes in 2-Stellung des Δ^2 -Thiazolins zu einem ketenanlagerungsfähigen Derivat der Thiazolinreihe führt. Dieses 2-Phenyl- Δ^2 -thiazolin ergibt mit Diphenylketen, wie einleitend schon erwähnt (s. Seite 6), eine Verbindung mit dem Thiazolin- β -Lactamgerüst, nämlich das β -Lactam der 2-Phenyl-thiazolidin-diphenyllessigsäure-(2).

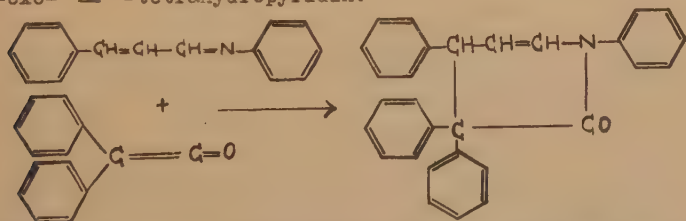


Überraschenderweise wurde in dieser Arbeit gefunden, daß die Anlagerungsfähigkeit von Diphenylketen nicht auf dieses Thiazolinderivat beschränkt ist, sondern daß auch das 2-Merkapto-

20) H. Staudinger u. S. Jelagin, Ber. dtsch. chem. Ges. 44, 373 (1911)

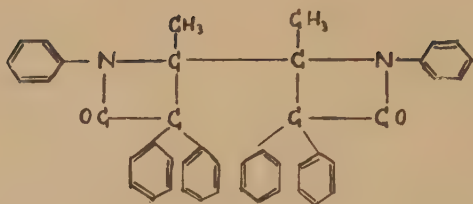
und das 2-Amino- Δ^2 -thiazolin mit Diphenylketen β -Lactame zu bilden vermögen, worauf im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

Wie auf Seite 18 erwähnt, stellen Imide, in welchen der Stickstoff bzw. der Kohlenstoff mit einem aliphatischen Rest verknüpft ist, für Diphenylketen im allgemeinen keine anlagerungsfähigen Systeme dar. Eine Ausnahme machen dabei solche Verbindungen, in welchen eine konjugierte Doppelbindung vorliegt wie beim Cinnamalanil. Staudinger ²¹⁾ zeigte, daß diese Verbindung sehr leicht Diphenylketen anlagert, jedoch führt diese Reaktion nicht zu einem β -Lactam, sondern durch die in konjugierten Systemen bevorzugte 1,4-Addition zu einem δ -Lactam. Er erhielt auf diese Weise das 1,4,5,5-Tetraphenyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyridin.

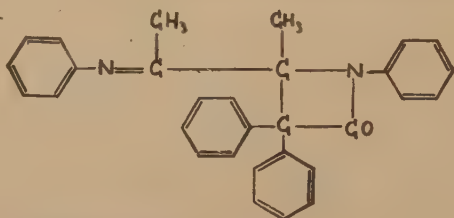


Diese Anlagerungstendenz ist bei konjugierten Systemen allgemein gültig, denn nicht nur Kohlenstoffsysteme mit konjugierten Doppelbindungen, sondern auch, wie in dieser Arbeit gefunden wurde, Verbindungen, die ein konjugiertes System von C=N-Doppelbindungen enthalten, reagieren auf diese Weise. So lagerte zum Beispiel das Dianil des Dimethylglyoxals Diphenylketen in guter Ausbeute an. In benzolischer Lösung bildete sich im Verlaufe mehrerer Tage eine äußerst beständige, weiße Verbindung. Durch Analyse konnte bewiesen werden, daß es sich um ein Di- β -Lactam folgender Formel nicht handeln konnte:

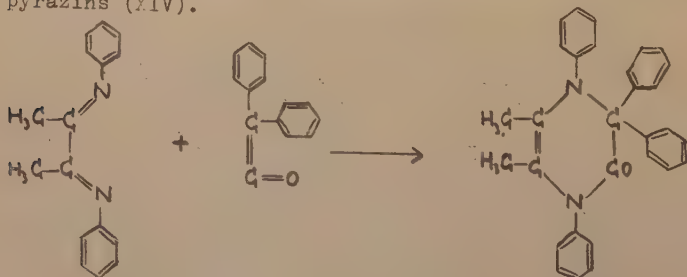
21) H. Staudinger, Liebigs Ann. Chem. 356, 102 (1907)



Es hatte nur ein Mol Diphenylketen mit je einem Mol des Anils reagiert. Die Bildung eines einfachen β -Lactams aus dem Anil



dürfte ebenfalls nicht in Frage kommen, da nicht einzusehen ist, daß die zweite Imidgruppierung des Moleküls im Gegensatz zur ersten keine Anlagerung ergeben sollte. Auch die außerordentliche Beständigkeit gegen konzentrierte Salzsäure und 50 %ige Kalilauge ist als Beweis dafür zu werten, daß keine β -Lactamstruktur vorliegt. Vielmehr dürfte auch in diesem Falle eine 1,4-Addition erfolgt sein, unter Bildung des 1,4,5,5-Tetraphenyl-2,3-dimethyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyrazins (XIV).

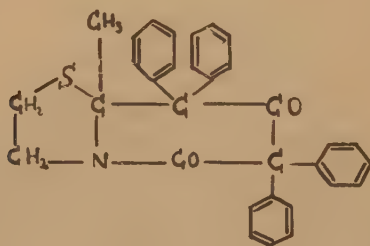


(XIV)

Von einem ähnlichen Körper wird im weiteren Verlauf der Arbeit noch die Rede sein (s. Seite 42).

B) Anlagerung von Diphenylketen an Δ^2 -Thiazoline.

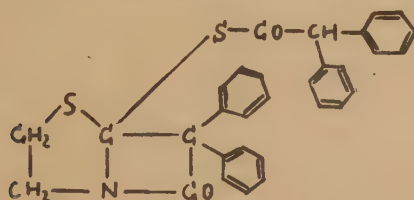
Bisher war bekannt, daß von den Δ^2 -Thiazolinen nur das 2-Phenyl- Δ^2 -thiazolin mit Diphenylketen zu einem β -Lactam reagiert. In der Literatur ist beschrieben ²²⁾, daß die übrigen Δ^2 -Thiazoline entweder gar nicht reagieren, oder daß durch Anlagerung von je zwei Mol Diphenylketen an die Doppelbindung eine Bildung von Thiazolidinpiperidionen stattfindet. So reagiert zum Beispiel das 2-Methyl- Δ^2 -thiazolin mit Diphenylketen zum Thiazolidino-(3',2',:1,2)-2-methyl-3,3,5,5-tetraphenyl-piperidion-(4,6).



In dieser Arbeit konnte nun bewiesen werden, daß noch weitere Δ^2 -Thiazoline mit Diphenylketen unter β -Lactambildung reagieren. So konnte festgestellt werden, daß das 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin in Essigesterlösung sich zwar mit zwei Molekülen Diphenylketen umsetzte, daß dabei aber kein Piperidion entstand. Es konnte vielmehr einwandfrei bewiesen werden, daß ein Mol zum Aufbau des bicyclischen β -Lactamringes verwendet wurde, während das andere Molekül nur eine einfache und naheliegende Acylierungsreaktion mit der freien SH-Gruppe einging. Das dabei gebildete β -Lactam der 2-Diphenylacetyl-

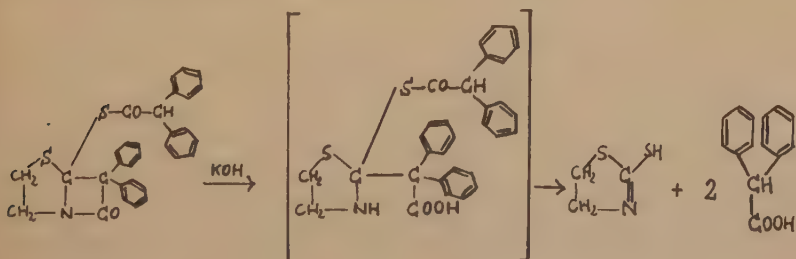
22) The Chemistry of Penicillin, S.991, Tabelle VII (Nr 2) l.c.

merkapto-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2) (XV)



(XV)

zeigte gegenüber Alkalien im Vergleich zu den einfachen aus Diphenylketen und Schiff'schen Basen gebildeten β -Lactamen ein sehr labiles Verhalten. Mit 5 %iger Lauge zerfiel es schnell in ein Mol 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin und zwei Mol Diphenylelessigsäure. Die dabei durch Spaltung intermediär entstandene freie Säure muß also äußerst unbeständig sein, da sie in keinem Falle isoliert werden konnte.



Bei einem Versuch, durch Verseifung des β -Lactams mit dem schwächer basischen Anilin die Säure als Anilid zu erhalten, trat ebenfalls weitgehender Zerfall des Moleküls ein. Als Spaltprodukte wurden dabei wieder 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin und Diphenylelessigsäureanilid erhalten.

Im Vergleich zum äußerst labilen Thiazolidin- β -Lactamsystem des Penicillins zeigt das Molekül eine noch relativ hohe Stabilität. Ein Ersatz der im Penicillinmolekül vorhandenen α -Acylaminogruppe durch Phenylkerne in derselben Stellung hat also einen stabilisierenden Einfluß auf das Thiazolidin- β -Lactamsystem zur Folge.

Ein stabilisierender Einfluß von Phenylkernen an Ringsystemen oder anderen Molekülanordnungen ist in der Literatur mehrmals beschrieben ^{23),24)}. So fanden H. Levenson und H. Smith ²⁵⁾, daß aliphatische Säureäthylester alkalischer Verseifung gegenüber wesentlich beständiger sind, wenn sie am α -C-Atom mit einem Phenylkern substituiert sind. K. Ingold und F. Thorpe ²⁶⁾ stellten fest, daß die Gegenwart von geminal-substituiertem Dialkyl oder sonstigen geminalen Gruppen auf Ringsysteme einen stabilisierenden Einfluß ausübt.

Die β -Lactamstruktur der Verbindung (XV) läßt sich auf indirekte Weise begründen: Für die formell mögliche Entstehung einer Piperidionstruktur, wie sie auf Seite 23 beschrieben wurde, würde zwar auch eine Umsetzung von zwei Mol Diphenylketen erforderlich sein. Diese dem β -Lactam der 2-Diphenylacetylmerkapto-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2) isomere Verbindung kann sich aber nicht gebildet haben, da sie noch eine freie SH-Gruppe enthalten würde. Es erscheint jedoch mehr als unwahrscheinlich, daß eine Anlagerung an die Doppelbindung eher erfolgt als eine Acylierung der SH-Gruppe, da Ketene zu den reaktionsfähigsten Acylierungsmitteln gehören.

23) C.K.Ingold, J.chem.Soc.(London) 305 (1921)

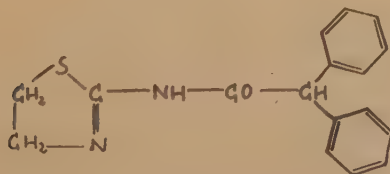
24) M.Davis u.H.M.Evans, J.chem.Soc.(London) 339 (1940)

25) H.Levenson u. H.Smith, J.Amer.chem.Soc. 62,2324 (1940)

26) C.K.Ingold u. J.F.Thorpe, J.chem.Soc.(London) 1318 (1928)

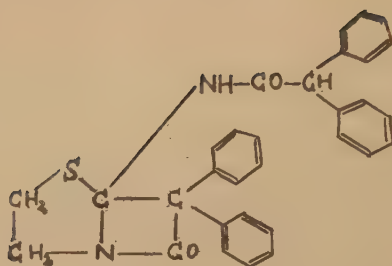
Das bedeutet, daß bei der Bildung eines Piperidions drei Mol Diphenylketen mit dem Δ^2 -Thiazolin hätten reagieren müssen. Dagegen sprechen aber eindeutig die Ergebnisse der Elementaranalyse sowie der Umstand, daß bei der Hydrolyse nur zwei Mol Diphenyllessigsäure statt drei Mol festgestellt wurden. Ein anderer aktiver Wasserstoff, der zur weiteren Einführung einer Diphenylacetylgruppe hätte führen können, ist in diesem Thiazolinderivat nicht vorhanden, sodaß das zweite Molekül Diphenylketen nur durch Anlagerung an die Doppelbindung unter Ausbildung der β -Lactamstruktur eingetreten sein kann.

In ähnlicher Weise setzte sich das 2-Amino- Δ^2 -thiazolin mit Diphenylketen um. Dabei ist erwähnenswert, daß sich das 2-Amino- Δ^2 -thiazolin in Essigesterlösung trotz zweimolaren Überschusses an Diphenylketen zunächst nur zum 2-Diphenylacetamino- Δ^2 -thiazolin verband (XVI).



(XVI)

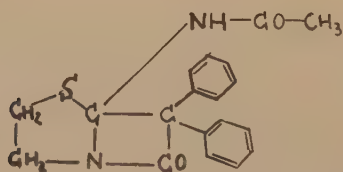
Diese Verbindung wurde isoliert und konnte dann in benzolischer Suspension leicht mit einem zweiten Mol Diphenylketen zum β -Lactam der 2-Diphenylacetyl-amino-thiazolidindiphenyllessigsäure-(2) (XVII) umgesetzt werden.



(XVII)

Bei der Verseifung der Verbindung mit KOH und mit Anilin konnte die freie Säure ebenfalls nicht erhalten werden. Vielmehr wurden als Abbauprodukte 2-Amino- Δ^2 -thiazolinhydrochlorid und Diphenylelessigsäure bzw. ihr Anilid isoliert.

Eine Acetylierung der freien Aminogruppe im 2-Amino- Δ^2 -thiazolin hatte keinen Einfluß auf die Reaktion. In diesem Falle setzte sich nur ein Mol Diphenylketen zum β -Lactam der 2-Acetamino-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2) um (XVIII).

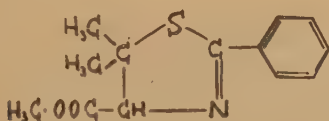


(XVIII)

Bei den alkalischen Abbauprobeversuchen konnte deshalb auch nur ein Mol Diphenylelessigsäure erhalten werden. Diese Tatsache deutet ebenfalls einwandfrei auf die Bildung eines β -Lactams hin. Somit konnte also gezeigt werden, daß in den Δ^2 -Thiazolinen auch die in 2-Stellung befindliche SH- oder NH₂-

Gruppe eine Anlagerung von Diphenylketen zu β -Lactamen erlauben.

Viel Mühe wurde darauf verwendet, das Diphenylketen an den 2-Phenyl-5,5-dimethyl- Δ^2 -thiazolin-carbonsäuremethylester-(4) anzulagern.



Es konnte jedoch nie, obwohl unter den verschiedensten, schon früher beschriebenen Bedingungen gearbeitet wurde, eine Anlagerung beobachtet werden. Danach findet also durch die zusätzlichen Substituenten am Thiazolinringsystem eine starke Inaktivierung der Doppelbindung gegenüber der Anlagerung von Diphenylketen statt. Ein ebenfalls negativ verlaufender Versuch mit einem ähnlichen Δ^2 -Thiazolin, dem 2-Phenylacetamido-5,5-dimethyl- Δ^2 -thiazolin-carbonsäuremethylester-(4) ist in der Literatur beschrieben ²⁷⁾.

²⁷⁾ The Chemistry of Penicillin, S.991 (Tabelle VII) l.c.

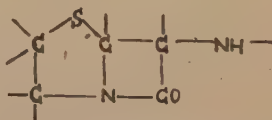
K A P I T E L 2

(Versuche mit Phenylketen)

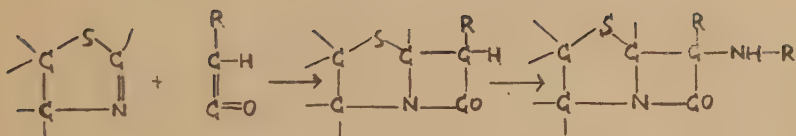
A) Einwirkung von Phenylketen auf Schiff'sche Basen.

Vorbemerkung.

Mit Hilfe des Diphenylketens lassen sich, wie gezeigt wurde, β -Lactame von Derivaten der Thiazolidindiphenylelessigsäure-(2) (vgl.S. 24-27) darstellen. Man kann jedoch von ihnen aus dem Problem der Penicillinsynthese nicht näher kommen, da das Penicillin das β -Lactam eines Derivates der Thiazolidinaminoessigsäure-(2) ist, zu welcher man von einer Thiazolidindiphenylelessigsäure-(2) aus nicht gelangen kann. Das Vorhandensein dieser Aminogruppe bzw. einer Acylaminogruppe an dieser Stelle ist nämlich neben dem Vorhandensein des β -Lactamringes nach bisherigen Kenntnissen unbedingte Voraussetzung für die wirksame Molekulanordnung im Penicillin.



Prinzipiell würde man zu solchen Verbindungen kommen, wenn es gelänge, die Ketenanlagerung an Δ^2 -Thiazoline statt mit einem Ketoketen, wie es im Diphenylketen vorliegt, mit einem Aldoketen vorzunehmen und nachträglich das der C=O-Gruppe benachbarte Wasserstoffatom auf geeignete Weise durch die Aminogruppe auszutauschen.

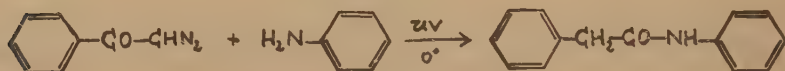


Zunächst sollten nun Versuche mit dem Aldoketen Phenylketen angestellt werden. Da aber dieses Phenylketen so unbeständig ist, daß nach Staudingers Angaben nicht einmal eine Anlagerung an das an sich sehr anlagerungsfähige Benzalanilin gelungen ist, mußte man bestrebt sein, zunächst Voraussetzungen für eine derartige Modellreaktion zu schaffen, bevor man diese wesentlich schwierigere Addition an Δ^2 -Thiazoline in Angriff nahm.

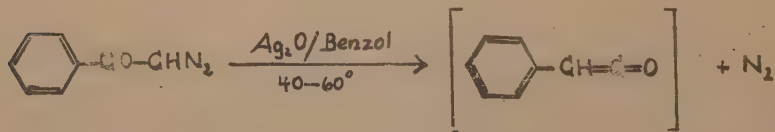
A₁) Anlagerung von Phenylketen an Benzalanilin.

Wegen der außerordentlich großen Dimerisierungstendenz des Phenylketens erschien es ratsam, die Anlagerung an Schiff'sche Basen in der Weise vorzunehmen, daß man das Phenylketen im Augenblick seiner Bildung auf Benzalanilin, das sich in dem Reaktionsmedium befand, einwirken ließ. Das Phenylketen war von Staudinger²⁸⁾ schon früher aus Phenylchloroessigsäurechlorid durch Abspaltung von Chlor mit Zink dargestellt worden. Die Addition an Schiff'sche Basen blieb jedoch, wie erwähnt, erfolglos. Dieses Verfahren erschien nun wegen seiner Umständlichkeit ungeeignet für Versuche, die Anlagerung an Schiff'sche Basen im Augenblick des Entstehens des Phenylketens erfolgreich durchzuführen. Eine einfachere Darstel-

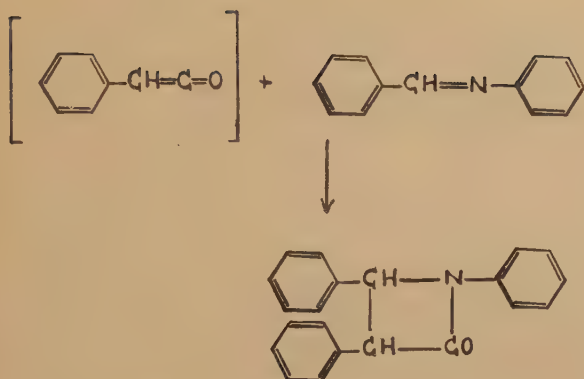
lungsmethode aus Diazoacetophenon entsprechend der Bildung des Diphenylketens aus Azibenzil war Staudinger nicht gelungen. Horner ²⁹⁾ hat jedoch gezeigt, daß diese Reaktion grundsätzlich möglich ist, wenn man das Diazoacetophenon mittels UV-Licht zersetzt. Auch in diesem Falle ist das Phenylketen infolge seiner Unbeständigkeit nicht zu isolieren. Er erhielt jedoch bei diesem Versuch bei gleichzeitiger Anwesenheit von Anilin das Phenyllessigsäureanilid, das sich aus dem intermediär entstandenen Phenylketen, wie bei einer Arndt-Eistert-Reaktion, mit welcher der Vorgang formal übereinstimmt, gebildet hat.



Es konnte nun in dieser Arbeit gezeigt werden, daß die entsprechende Reaktion in der gleichen Weise stattfindet, wenn man dem Reaktionsgemisch statt Anilin Benzalanilin zusetzt. Die Zersetzung des Diazoacetophenons läßt sich, wie gezeigt werden konnte, sehr bequem auch durch Zugabe von Silberoxyd erreichen. Man erhält so aus Benzalanilin und Diazoacetophenon durch Anlagerung des bei dieser Reaktion intermediär gebildeten Phenylketens das β -Lactam der β -Anilino- α,β -diphenylpropionsäure (XIX) nach folgendem Vorgang:



29) L.Horner u.E.Spietschka, Ber.dtsch.chem.Ges. 85,225 (1952)
s.a.Liebigs Ann.Chem. 573,17 (1951)



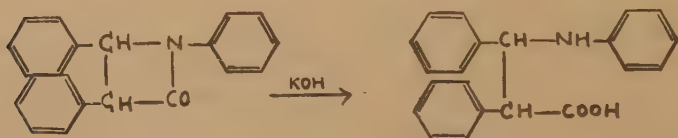
(XIX)

Bei dieser Reaktion ist vor allem darauf zu achten, daß sich das verwendete Silberoxyd in frischem, trockenem Zustand befindet. Das verwendete Diazoacetophenon muß einen möglichst hohen Reinheitsgrad besitzen. Wurde die Reaktionstemperatur von 60° bei dieser Umsetzung überschritten, so war eine wesentliche Ausbeutenverringerung zu verzeichnen. Dies dürfte darauf zurückzuführen sein, daß das Verhältnis der Bildungsgeschwindigkeiten von Dimerisierungs- und Isidanlagerungsprodukt zugunsten des ersteren verschoben wird. Das dimere Keton konnte in einigen Fällen als amorphes, weißes Pulver, welches keinen genauen Schmelzpunkt besitzt, isoliert werden. Das β -Lactam selbst stellt eine farblose, gut kristallisierende Substanz dar, die sich, wie Staudinger ³⁰⁾ es bei anderen β -Lactamen erwähnt, leicht und farblos in konzentrierter Schwefelsäure auflöst.

³⁰⁾ H. Staudinger, Liebigs Ann. Chem. 356, 97 (1907)

Aufspaltung des β -Lactams der β -Anilino- α,β -diphenylpropionsäure mit KOH.

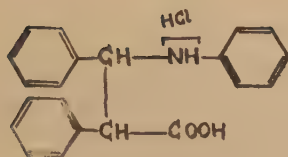
Das von Staudinger dargestellte β -Lactam der β -Anilino- α,α,β -triphenylpropionsäure (s. Seite 1) läßt sich mit 50 %iger KOH erst durch dreitägiges Kochen zur entsprechenden Säure verseifen ³¹⁾. Im Gegensatz dazu gelang es, das neue β -Lactam schon durch einstündiges Erhitzen mit wässrig-methanolischer KOH (Wasser/Methanol 1:1) aufzuspalten. Dabei entstand die β -Anilino- α,β -diphenylpropionsäure (XX).



(XX)

Das Vorhandensein nur eines Benzolkernes in Nachbarstellung der C=O-Gruppe des β -Lactams macht sich also in einer wesentlich geringeren Resistenz des β -Lactamringes gegenüber Alkali bemerkbar. Die Alkalisalze der Säure stellen farblose, in heißem Wasser gut lösliche Verbindungen dar. Auf Zusatz von verdünnter Salzsäure fällt die Säure im p_H -Bereich von 4-7 aus. Bei weiterem Zusatz von Salzsäure geht die Säure infolge Bildung eines Hydrochlorids wieder in Lösung. Die Säure selbst

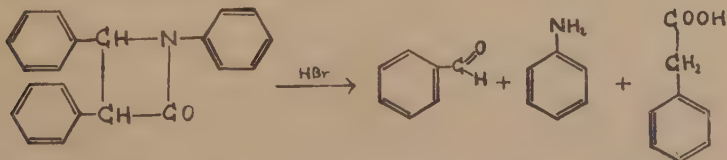
³¹⁾ H. Staudinger, Liebigs Ann. Chem. 356, 97 (1907)



ist nicht sehr beständig. Beim schnellen Erhitzen über ihren Schmelzpunkt zerfällt sie in nicht näher untersuchte Bruchstücke, wobei die Schmelze nach dem Erkalten zu einer tiefgrünen, glasigen Masse erstarrt. Staudinger fand dieselbe Erscheinung beim Schmelzen der β -Anilino- α, α , β -triphenylpropionsäure. Beim langsamen Erhitzen bis zu ihrem Schmelzpunkt zerfällt sie in ein Gemisch von Benzalanilin und Phenyllessigsäure.

Strukturbeweis des β -Lactams durch Säureabbau.

Gegenüber Säuren besitzt das β -Lactam eine weitaus größere Beständigkeit. Durch sechsstündiges Erhitzen mit konzentrierter Salzsäure trat keinerlei Veränderung des Moleküls ein. Erst bei längerer Einwirkung von 66 %iger Bromwasserstoffsäure in der Siedehitze gelang es, das β -Lactam unter weitgehendem Abbau nach folgendem Schema aufzuspalten:



Die dabei erhaltenen Spaltprodukte Benzaldehyd, Anilin und Phenyllessigsäure konnten, wie im experimentellen Teil näher angegeben wird, einwandfrei identifiziert werden. Das ein-

gangs erwähnte, von Staudinger dargestellte β -Lactam der β -Anilino- α, α, β -triphenylpropionsäure zerfällt dagegen erst beim längeren Erhitzen mit konzentrierter Schwefelsäure im geschlossenen Rohr auf 200°.

Weitere Reaktionen.

Um dieses neue β -Lactam, das erstmalig durch Anlagerung von Phenylketen an eine Schiff'sche Base erhalten wurde, näher zu charakterisieren, wurde sein Verhalten gegenüber weiteren chemischen Einflüssen untersucht.

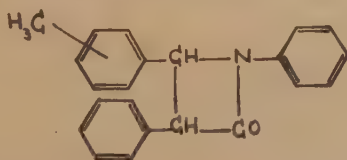
Gegenüber Oxydationsmitteln erwies sich die Verbindung stabil. Die Einwirkung von KMnO_4 in Aceton führte zu keiner Veränderung. Rauchende Salpetersäure zerstörte das Molekül vollkommen. Die Einwirkung von Brom bei Raumtemperatur führte zu einem Gemisch verschiedener Bromprodukte. Gleiches Verhalten hatte Staudinger beim β -Lactam der β -Anilino- α, α, β -triphenylpropionsäure festgestellt. Auch er erhielt dabei ein schwer auftrennbares Gemisch von Bromierungsprodukten. Bei der Einwirkung von Brom auf das β -Lactam der β -Anilino- α, β -diphenylpropionsäure in der Siedehitze wurden Tribromanilin und ein bromfreies Säuregemisch erhalten. Somit kann also eine Bromierung an dem der C=O-Gruppe benachbarten C-Atom nicht stattgefunden haben. Die in der Literatur ³²⁾ beschriebene Inaktivität der C=O-Gruppe in β -Lactamen gegenüber Ketonreagenzien konnte auch im Falle des neuen β -Lactams bestätigt werden.

32) H. Staudinger, Liebigs Ann.Chem. 356, 97 (1907)

A₂) Anlagerung von Phenylketen an Benzalaniline, die im Kern A substituiert sind.

Es war nun bewiesen, daß auch das Phenylketen in der Lage ist, sich an Benzalanilin anzulagern. Im weiteren Verlauf der Arbeit sollte festgestellt werden, ob das Phenylketen sich auch bei den Anlagerungen an andere Schiff'sche Basen analog dem Diphenylketen verhält. Das Versuchsergebnis zeigte, daß im großen ganzen eine Analogie vorhanden ist. Die Reaktionen wurden grundsätzlich unter den gleichen Versuchsbedingungen durchgeführt.

Bei den im Kern A mit der Methylgruppe substituierten Benzalanilinen zeigte der Substituent in den verschiedenen Stellungen ebenfalls keinen Einfluß auf den Verlauf der Reaktion. Es bildeten sich, analog dem Diphenylketen, wenn auch in wesentlich geringerer Ausbeute, die entsprechenden β -Lactame:

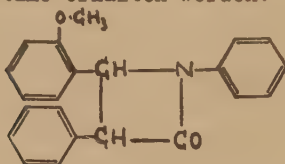


(XXI , XXII , XXIII)

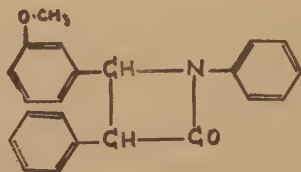
- (XXI) β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(o-tolyl)-propion-
säure
- (XXII) β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-tolyl)-propion-
säure
- (XXIII) β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(p-tolyl)-propion-
säure

Bei den Methoxybenzalanilinen zeigte die p-Verbindung auch

im Falle dieses Ketens keine Anlagerungsfähigkeit. Aus ortho- und meta-Methoxybenzalalanilin konnten folgende neue β -Lactame erhalten werden:



(XXIV)

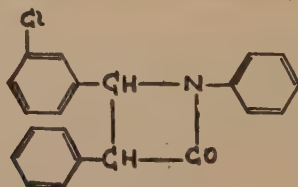


(XXV)

(XXIV) β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(o-methoxyphenyl)-propionsäure

(XXV) β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-methoxyphenyl)-propionsäure

Das meta-Chlorbenzalalanilin, welches mit Diphenylketen gut reagierte (s. Seite 13), zeigte auch im Falle des Phenylketens eine Anlagerung. Dabei bildete sich das β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-chlorphenyl)-propionsäure (XXVI).

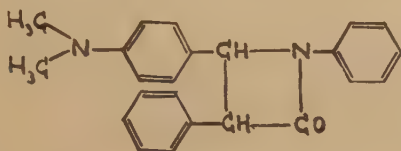


(XXVI)

Ortho- und para-Chlorbenzalalanilin sowie die drei Nitrobenzalalaniline reagierten ebensowenig wie mit Diphenylketen.

Die C=N-Doppelbindung des p-Dimethylaminobenzalalanilins erwies sich als äußerst aktiv gegenüber Phenylketen. Die Reaktion nahm sogar einen nahezu stürmischen Verlauf und war im Gegen-

satz zu der bei diesen Umsetzungen üblichen vierstündigen Versuchszeit in wenigen Minuten fast vollständig beendet. Das β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(p-dimethylamino-phenyl)-propionsäure (XXVII) ließ sich in einer Ausbeute

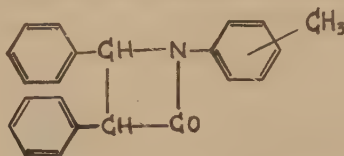


(XXVII)

von rund 90 % isolieren. Um diesen außerordentlich schnellen und quantitativen Verlauf der Reaktion zu deuten, muß man annehmen, daß durch die Anwesenheit von p-Dimethylaminobenzal-anilin die Abspaltung von Stickstoff aus dem Diazoacetophenon sehr stark beschleunigt wird. An sich findet nämlich die Zer- setzung des Diazoacetophenons durch Silberoxyd nur langsam statt. Dieser Vorgang wird nur durch das Dimethylaminobenzal- anilin, nicht aber durch das Benzalanilin, stark beeinflußt. In beiden Fällen werden zwar die β -Lactame in guten Ausbeuten erhalten, jedoch wird in ersterem Fall aus dem in kurzer Zeit quantitativ entstandenen Phenylketen in schneller Reaktions- folge das β -Lactam gebildet, während in letzterem Fall in stundenlanger Reaktionszeit, nach Maßgabe der nicht beschleu- nigten Bildung des Phenylketens, die β -Lactambildung statt- findet.

A₃) Anlagerung von Phenylketen an Benzalaniline, die im Kern B substituiert sind.

Die im Anilinkern substituierten Benzalaniline reagierten mit Phenylketen genau so wie mit Diphenylketen. Dabei ließen sich im einzelnen folgende neue β -Lactame gewinnen:



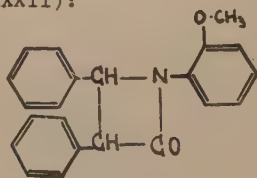
(XXVIII , XXIX , XXX)

(XXVIII) β -Lactam der β -(o-Toluidino)- α , β -diphenylpropionsäure

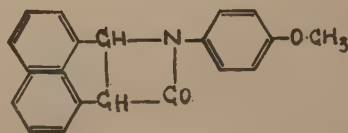
(XXIX) β -Lactam der β -(m-Toluidino)- α , β -diphenylpropionsäure

(XXX) β -Lactam der β -(p-Toluidino)- α , β -diphenylpropionsäure

Von den im Kern B mit der Methoxygruppe substituierten Schiff'-schen Basen dieser Reihe ließ sich die m-Verbindung aus den in Kapitel 1 (s.Seite 16) beschriebenen Gründen nicht umsetzen. Dagegen lieferten die ortho- und para-Verbindung, wenn auch in geringer Ausbeute, die entsprechenden β -Lactame (XXXI u. XXXII):



(XXXI)



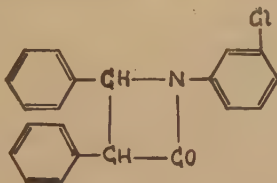
(XXXII)

(XXXI) β -Lactam der β -(o-Anisidino)- α , β -diphenylpropionsäure

(XXXII) β -Lactam der β -(p-Anisidino)- α , β -diphenylpropionsäure

Die geringe Ausbeute im Falle der o-Methoxyverbindung erklärt sich dadurch, daß diese, wie schon erwähnt, sehr unbeständige Schiff'sche Base unter den bei der Umsetzung erforderlichen Reaktionstemperaturen starke Zersetzungstendenz zeigt.

Von den übrigen Schiff'schen Basen dieser Reihe setzte sich lediglich das Benzal-m-chloranilin mit Phenylketen zum β -Lactam der β -(m-Chloranilino)- α , β -diphenylpropionsäure um (XXXIII).



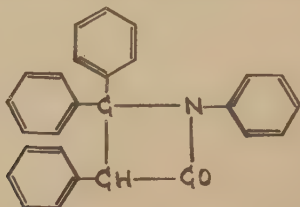
(XXXIII)

Sowohl bei der ortho- und para-Chlorverbindung als auch bei den drei Nitroverbindungen konnte -wie im Falle der Umsetzung mit Diphenylketen- keine β -Lactambildung beobachtet werden.

A₄) Anlagerung von Phenylketen an Schiff'sche Basen mit aliphatischen Gruppierungen.

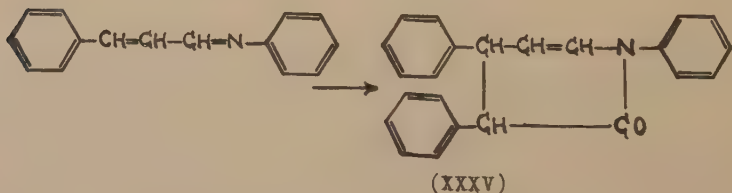
Zu diesen Versuchen sei eingangs (s.Kap.1; A₃) erwähnt, daß auch im Falle des Phenylketens der aktivierende Einfluß von Phenylkernen in den Schiff'schen Basen auf die C=N-Doppelbindung festgestellt werden konnte. So lagerte sich zum Beispiel das Phenylketen in statu nascendi an das schon erwähnte Benzophenonanil in guter Ausbeute zum β -Lactam der

β -Anilino- α, β, β -triphenylpropionsäure an (XXXIV).



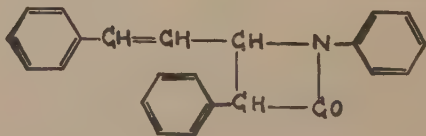
(XXXIV)

Ebenso glatt findet auch die Addition an Systeme statt, die ebenfalls schon im Kapitel 1 unter A_3 beschrieben wurden. Auf diese Weise konnte aus dem Cinnamalanil ein entsprechendes δ -Lactam, nämlich das 1,4,5,-Triphenyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyridin (XXXV) dargestellt werden.



(XXXV)

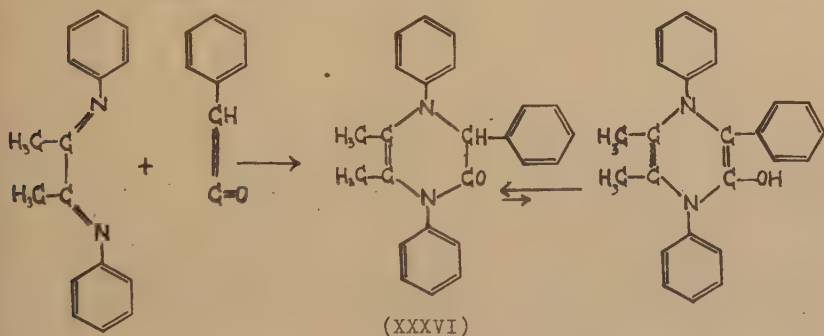
Daß es sich in diesem Falle um kein β -Lactam der Formel



handelt, geht daraus hervor, daß diese Verbindung gegenüber alkalischer Hydrolyse sehr beständig ist, während das β -Lactam aus Phenylketen und Benzalanilin, wie gezeigt wurde, innerhalb kurzer Zeit aufgespalten wird. Außerdem müßte man nach Staudinger annehmen, daß bei der Einwirkung von $KMnO_4$

in Aceton auf eine Verbindung dieser Konstitution unter Aufspaltung der Doppelbindung Benzoesäure entstehen müßte. Bei der Durchführung eines derartigen Versuches ließ sich Benzoesäure in keinem Falle nachweisen.

Auch bei der Umsetzung von Phenylketen mit dem Dianil des Dimethylglyoxals entstand analog der Reaktion mit Diphenylketen ein Pyrazinderivat. Dieses 1,4,5-Triphenyl-2,3-dimethyl-6-oxo Δ^2 -tetrahydropyrazin (XXXVI) scheint in methanolischer Lösung schwach enolisiert zu sein.



Auf Zusatz einer wässrigen FeCl_3 -Lösung entsteht eine rot-braune Färbung, die sich beim Erhitzen noch vertieft. Bei Zugabe einer salpetersauren Quecksilber-I-Nitratlösung fällt graues, fein verteiltes Quecksilber aus, wie es die Enolnacheisreaktion von Zappi ³³⁾ fordert. Auch die Löslichkeit in Alkali spricht für eine Enolisierung. Dementsprechend treten diese Erscheinungen bei der nach dem analogen Vorgang mit Diphenylketen erhaltenen Verbindungen nicht auf, da hierbei eine Enolisierungsmöglichkeit nicht vorhanden ist.

Die auf Seite 18 beschriebenen Versuche der Anlagerung von Diphenylketen an das Benzylbenzalammin sowie an das rein ali-

33) V.Zappi, An.Asoc.quim.arg. 19,199 (1932)

phatische Isovalerylaldehydanil verliefen auch im Falle
des Phenylketens negativ.

B) Anlagerungsversuche von Phenylketen an Δ^2 -Thiazoline.

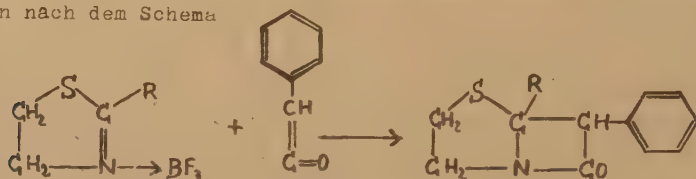
Wie im ersten Teil der Arbeit beschrieben ist, reagierten einige in 2-Stellung substituierte Δ^2 -Thiazoline mit Diphenylketen zu β -Lactamen. Auf Grund der Anlagerungsverhältnisse des Phenylketens an Schiff'sche Basen sollte man erwarten, daß sich das Phenylketen ebenso wie das Diphenylketen unter Bildung von β -Lactamen an jene Δ^2 -Thiazoline anlagert. Umso erstaunlicher erwies sich der Befund, daß diese kein Anlagerungsprodukt mit Phenylketen ergaben. Obwohl viel Mühe darauf verwendet wurde, diese Anlagerungen durchzuführen, kam es trotz zahlreicher Variationen der Reaktionsbedingungen nie zu einer Anlagerungsreaktion. Zwar spaltete sich aus dem Diazoacetophenon mit Silberoxyd Stickstoff glatt ab, jedoch waren in jedem Falle nur unverändertes Δ^2 -Thiazolin und dimeres Phenylketen zu isolieren. In der Literatur sind zwei Anlagerungsversuche von Phenylketen an ein Δ^2 -Thiazolin nach dem gleichen Reaktionsschema als ebenfalls negativ verlaufend beschrieben ³⁴⁾.

Bei der Umsetzung von 2-Merkapto- Δ^2 -Thiazolin mit Phenylketen trat, durch die freie SH-Gruppe bedingt, zunächst eine Vergiftung des Katalysators (Ag_2O) ein, denn eine Stickstoffabspaltung konnte in diesem Falle nicht mehr beobachtet werden. Dieses Übel wurde durch Verätherung der SH-Gruppe mit Diazomethan beseitigt. Der Thioäther zeigte, obwohl Stickstoffabspaltung wieder eintrat, ebenfalls keine Anlagerung.

34) The Chemistry of Penicillin, S.999 l.c.

Versuche zur Anlagerung von Phenylketen an Δ^2 -Thiazoline
in Gegenwart von Katalysatoren.

Wie in der Literatur beschrieben ist ³⁵⁾, begünstigt Bortrifluorid, besonders in Form seines Ätherats, Anlagerungen an C=N-Doppelbindungen. Die Δ^2 -Thiazolin-BF₃-Ätherat-Komplexe konnten durchweg als weiße, sehr beständige, in Äther unlösliche Kristallisate gewonnen werden. Umsetzungen mit Phenylketen nach dem Schema



konnten jedoch nicht erzielt werden. Auch bei Verwendung des freien Bortrifluorids, welches als Gas in die Reaktionsmischung eingeleitet wurde, waren keine β -Lactame zu erhalten. Weitere katalytische Versuche mit ZnCl₂, AlCl₃ und FeCl₃ zeigten dasselbe negative Ergebnis. Diese Versuche wurden hauptsächlich am 2-Phenyl- Δ^2 -thiazolin durchgeführt.

35) H. Snyder, H. Kronberg u. J. Romig, J. Amer. chem. Soc. 61, 3556 (1939)

K A P I T E L 3

(Versuche mit Keten)

Wie in den vorhergehenden Kapiteln gezeigt wurde, reagieren die beiden Ketene Diphenylketen und Phenylketen in etwa gleicher Weise mit Imiden. Die Unterschiede sind gradueller Art, am meisten weichen sie ab in ihrem Verhalten gegenüber den Δ^2 -Thiazolinen. Während sich mit Diphenylketen eine Anlagerung an Δ^2 -Thiazoline zu entsprechenden β -Lactamen in befriedigendem Ausmaße erreichen ließ, versagte das Phenylketen in diesen Fällen völlig. Das Diphenylketen ist also allgemeiner zur Bildung von β -Lactamen befähigt. Es hatte sich jedoch gezeigt, daß sich in speziellen Fällen, wie z.B. bei der Anlagerung an p-Dimethylaminobenzalanilin, das Phenylketen energischer und vollständiger umsetzte als das Diphenylketen. Es war nun interessant, das Verhalten des einfachen Ketens in analogen Fällen zu ermitteln.

Staudinger³⁶⁾ hatte schon gefunden, daß bei Raumtemperatur Keten auf Benzalanilin nicht einwirkt. Das bedeutet, daß es wesentlich reaktionsträger gegenüber diesen Verbindungen ist als das Phenyl- und Diphenylketen. Die β -Lactambildung gelang ihm erst durch Einleiten des gasförmigen Ketens in eine Schmelze von Benzalanilin bei 180-200°. Das dabei entstandene β -Lactam der β -Anilino- β -phenylpropionsäure erwies sich gegenüber chemischen Einflüssen nicht so beständig wie die entsprechenden aus Diphenylketen und Phenylketen bei der Anlagerung an Benzalanilin erhaltenen β -Lactame. Mit verdünnter

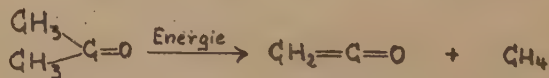
36) H. Staudinger, Ber. dtsch. chem. Ges. 50, 1037 (1917)

Natronlauge wurde das β -Lactam sehr leicht zu der sehr unbeständigen β -Anilinosäure aufgespalten ³⁷⁾. Allgemein kann man daraus den Schluß ziehen, daß die Bildungstendenz der β -Lactame aus den Ketenen mit der Anzahl der Phenylkerne in den Ketenen zunimmt, und daß andererseits auch die Stabilität dieser β -Lactame gegenüber hydrolytischen Einflüssen in gleichem Maße ansteigt.

Da aber Staudinger nur ein einziges β -Lactam aus dem Keten dargestellt hatte, sollte nun untersucht werden, wie das Keten mit den anderen Imiden und Δ^2 -Thiazolinen, deren Verhalten gegenüber Diphenyl- und Phenylketen in dieser Arbeit bereits besprochen wurde, reagiert. Diese Versuche wurden grundsätzlich bei einer Reaktionstemperatur von 180-220° durchgeführt. Die Isolierung der dabei entstandenen Substanzen gestaltete sich zunächst etwas schwierig, da bei diesen Umsetzungen zahlreiche schmierige Nebenprodukte anfielen.

Diese konnten jedoch durch eine Mischung von Petroläther/Äther 1:1 leicht herausgelöst werden, wobei die β -Lactame als farblose, kristalline Verbindungen zurückblieben.

Das Keten wurde durch thermische Zersetzung von Aceton mit der von G. Qua dbeck ³⁸⁾ beschriebenen Ketenlampe dargestellt.



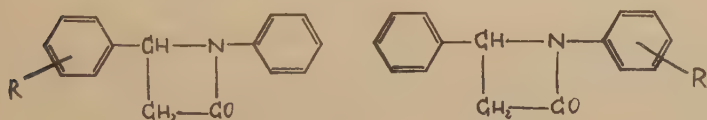
Aus den beiden in Kapitel I und II näher beschriebenen Reihen substituierter Benzalaniline der allgemeinen Formel

37) The Chemistry of Penicillin, S. 977, Tabelle I, (I) l.c.

38) G. Qua dbeck, Chemie Ing. Techn. 24, 210 (1952)



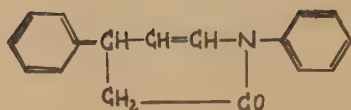
konnten dabei folgende neue β -Lactame gewonnen werden.



- (XXXVII) β -Lactam der β -Anilino- β -(o-tolyl)-propionsäure
- (XXXVIII) β -Lactam der β -Anilino- β -(m-tolyl)-propionsäure
- (XXXIX) β -Lactam der β -Anilino- β -(p-tolyl)-propionsäure
- (XL) β -Lactam der β -Anilino- β -(o-methoxyphenyl)-propionsäure
- (XLI) β -Lactam der β -Anilino- β -(m-methoxyphenyl)-propionsäure
- (XLII) β -Lactam der β -Anilino- β -(m-chlorphenyl)-propionsäure
- (XLIII) β -Lactam der β -Anilino- β -(p-dimethylaminophenyl)-propionsäure
- (XLIV) β -Lactam der β -(o-Toluidino)- β -phenylpropionsäure
- (XLV) β -Lactam der β -(m-Toluidino)- β -phenylpropionsäure
- (XLVI) β -Lactam der β -(p-Toluidino)- β -phenylpropionsäure
- (XLVII) β -Lactam der β -(p-Anisidino)- β -phenylpropionsäure
- (XLVIII) β -Lactam der β -(m-Chloranilino)- β -phenylpropionsäure

Wie hieraus hervorgeht, reagierte das Keten unter verhältnismäßig drastischen Bedingungen mit Schiff'schen Basen in der gleichen Weise wie Phenyl- und Diphenylketen. Auch in diesem Falle waren die besten Ausbeuten bei der Anlagerung an das p-Dimethylaminobenzalanilin zu verzeichnen.

Auch gegenüber Zimtanil erwies sich das Keten als anlagerungsfähig. Es entstand dabei das entsprechende δ -Lactam, nämlich das 1,4-Diphenyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyridin (II).



(IL)

Die Synthese eines Pyrazinderivates aus dem Dianil des Dimethylglyoxals gelang jedoch in diesem Falle nicht. Dies beruht aber kaum auf dem Mangel an Anlagerungsfähigkeit als vielmehr auf der Zersetzlichkeit des Dianils bei den sehr hohen Versuchstemperaturen, bei welchen die Anlagerung von Keten durchgeführt werden mußte. Es bildeten sich lediglich dunkle, zähe Harze, aus welchen sich keine kristallinen Produkte isolieren ließen.

Anlagerungsversuche von Keten an Δ^2 -Thiazoline.

Die Anlagerungsversuche von Keten an Δ^2 -Thiazoline führten zu denselben negativen Ergebnissen, wie sie bereits bei den Versuchen mit Phenylketen beschrieben wurden. Die Reaktionen wurden in den verschiedensten Lösungsmitteln und teilweise mit den Schmelzen der Thiazoline bei extrem hohen Versuchstemperaturen durchgeführt. Es konnte jedoch in keinem Falle eine Umsetzung des Ketens mit einem Thiazolin beobachtet werden. Lediglich das 2-Amino- Δ^2 -thiazolin setzte sich in benzolischer Lösung mit Keten zum 2-Acetylamino- Δ^2 -thiazolin um, was durch Mischschmelzpunkt mit Belegsubstanz bewiesen werden konnte. In der Schmelze trat dagegen Zersetzung zu harzigen Produkten wie bei den übrigen Thiazolinen ein. In der Literatur sind mehrere negative Versuche der Anlagerung

von Keten an Δ^2 -Thiazoline beschrieben ³⁹⁾. Die beim Phenylketen beschriebenen katalytischen Versuche führten auch im Falle des Ketens zu keiner Anlagerung.

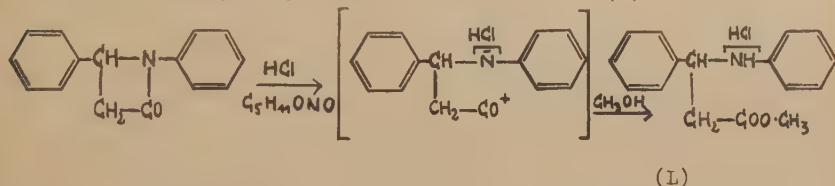
³⁹⁾ The Chemistry of Penicillin, S.988 (Tabelle) l.c.

Versuche zur Einführung einer Nitrosogruppe in das β -Lactam
der β -Anilino- β -phenylpropionsäure.

Die β -Lactame der β -Anilino- α, β -diphenylpropionsäure und der β -Anilino- β -phenylpropionsäure enthalten am α -Kohlenstoffatom Wasserstoffatome, die man prinzipiell durch die Aminogruppe substituieren könnte. Diese Lactame könnten deshalb als Modellsubstanzen für das Syntheseproblem des Penicillins dienen, das ebenfalls in der α -Stellung des β -Lactamringes eine Aminogruppe trägt. Die Einführung der Aminogruppe an dieser Stelle könnte zweckmäßig auf dem Umweg einer Bromierung versucht werden. Dieser Weg bot wenig Aussicht auf Erfolg, da, wie schon auf Seite 35 angegeben, bei der Einwirkung von Brom lediglich eine Bromierung des Anilinkernes festgestellt werden konnte.

Obwohl im β -Lactamring keine normale Ketonfunktion der $C=O$ -Gruppe erwartet werden konnte (s. Seite 35), wäre vielleicht doch eine etwaige Aktivierung der Wasserstoffatome am α -ständigen Kohlenstoffatom des β -Lactams der β -Anilino- β -phenylpropionsäure nicht ausgeschlossen. So gelangte zum Beispiel Emil Fischer bei seiner bekannten Synthese der Harnsäure, von der Barbitursäure ausgehend, die eine ähnliche $-NH-CO-CH_2$ -Gruppierung aufweist, durch Nitrosierung derselben zur Isonitrosobarbitursäure. Aus diesem Grunde wurde der Versuch unternommen, in die CH_2 -Gruppe in dem ähnlich gebauten System des β -Lactams der β -Anilino- β -phenylpropionsäure die Isonitrosogruppe einzuführen, welche dann zur Aminogruppe reduziert werden könnte. Zu diesem Zweck wurde in die absolut

methanolische Lösung dieser Verbindung nach Zugabe von Amylnitrit trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Hierbei wurde ein kristallisierter Körper erhalten, dessen Elementaranalyse auf die Entstehung des Methylesterhydrochlorids der β -Anilino- β -phenylpropionsäure schließen ließ (L).



Die Struktur des nach dieser Methode gewonnenen Methylesterhydrochlorids konnte weiterhin durch Mischschmelzpunkt mit dem durch direktes Verestern der freien Säure in nur geringer Ausbeute erhaltenen Methylesterhydrochlorids bewiesen werden.

Bei obigem Vorgang war also eine Alkoholyse erfolgt. Man sollte annehmen, daß das Amylnitrit bei diesem Vorgang gar keine Rolle spielt. Es zeigte sich jedoch bei einem daraufhin angestellten Versuch, daß ohne Anwesenheit von Amylnitrit bei diesem Versuch nur das unveränderte Ausgangsmaterial erhalten wurde.

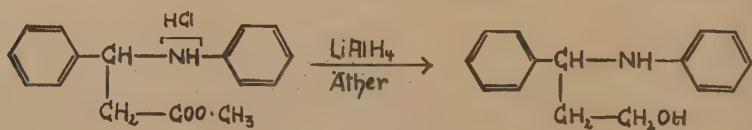
Es wurde bereits erwähnt (s. Seite 47), daß die freie β -Anilinosäure sehr unbeständig ist, was sich besonders bei der Behandlung mit starken Säuren zeigt. Dabei tritt eine weitgehende Aufspaltung des Moleküls ein. Es ergibt sich also, daß Chlorwasserstoff nur auf die freie Säure zerstörend einwirkt, nicht dagegen auf das β -Lactam, und daß der Ester gegenüber Säuren durchaus beständig ist. Dies erklärt auch die Tatsache, daß es Staudinger nicht gelungen ist, die Ester aus den unbeständigen β -Anilinopropionsäuren nach dem säurekata-

lytischen Veresterungsverfahren darzustellen. Vielmehr gibt er eine Methode an ⁴⁰⁾, die über die Silbersalze der Säuren durch Behandlung mit Methyljodid in Äther zu den Methylestern der β -Anilinopropionsäuren führt.

Gilman und Speeter ⁴¹⁾ fanden in neuester Zeit, daß sich das β -Lactam der β -Anilino- β -phenylpropionsäure mit LiAlH_4 glatt zum β -Anilino- β -phenyl-propanol-(1) reduzieren läßt.



Aus der freien Säure konnte jedoch der Alkohol nicht erhalten werden. Dagegen konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, daß sich der Methylester der Säure wieder zum Alkohol reduzieren läßt.



Abschließend kann gesagt werden, daß eine Nitrosierung von β -Lactamen analog der Nitrosierung der Barbitursäure nach Emil Fischer nicht gelingt. Auch Änderungen der Nitrosierungsmethoden, wie Nitrosierung mit Natriumnitrit in Eisessig oder Nitrosierung mit Amylnitrit in alkalischem Medium bei niedrigerer Temperatur führten zu keinem positiven Ergebnis. In diesen Fällen wurde das unveränderte Ausgangsmaterial wieder isoliert.

40) H. Staudinger, Liebigs Ann. Chem. 356, 97 (1907)

41) H. Gilman u. M. E. Speeter, J. Amer. chem. Soc. 76, 5810 (1954)

EXPERIMENTELLER TEIL

β -Lactam der β -Anilino- α,α -diphenyl- β -(o-tolyl)-propionsäure (I).

In einem kleinen Kölbchen werden 0,8 g (0,0041 Mol) o-Methylbenzalanilin und 0,8 g (0,0041 Mol) Diphenylketen zusammengegeben. Es tritt eine leichte Erwärmung des gelbgefärbten Gemisches ein. Nach dem Erkalten wird noch kurze Zeit auf dem Wasserbad erwärmt, wobei das Gemisch nahezu farblos wird. Das in der Wärme zähflüssig gewordene Gemenge erstarrt beim Erkalten vollkommen zu einer glasartigen, spröden, durchsichtigen Masse. Diese wird nochmals kurz erwärmt, sodaß sie wieder eine zähe Konsistenz annimmt. In diesen Brei werden vorsichtig 10 ml eines Gemisches von Äther/Petroläther (1:1) gegeben. Das Ganze wird dann schnell in ein Eisbad gebracht, wobei die Mischung mit einem Glasstab kräftig gerieben wird. Es bildet sich dabei ein schöner weißer Kristallbrei. Dieser wird abgesaugt und mit Äther/Petroläther (1:1) gut nachgewaschen. Die Verbindung wird dabei in Kristallen von großer Reinheit erhalten. Ausbeute 830 mg = 52 % d.Theorie.

Die farblosen Kristallnadeln sind wie alle Verbindungen dieser Reihe leicht löslich in Benzol, Cyclohexan, Chloroform und Pyridin, schwer löslich in Eisessig, Alkohol und Essigester, unlöslich in Wasser, Petroläther und Äther. Zur Analyse wird aus 80 %igem Methanol umkristallisiert.

F: 168°

C₂₈H₂₃ON

MG: 389

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,51	86,18	4,259	13,45 mg CO ₂
H	5,98	5,91	4,259	2,43 mg H ₂ O

Die folgenden β -Lactame werden im allgemeinen nach derselben Vorschrift dargestellt und zeigen analoge Löslichkeitsverhältnisse.

β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(m-tolyl)-propion-
säure (II).

Diese Verbindung wird analog der Vorschrift für die o-Verbindung dargestellt. Ansatz 0,8 g Diphenylketen und 0,8 g m-Methylbenzalanilin (je 0,0041 Mol). Ausbeute 1 g = 63 % d. Th. Zur Analyse wird aus 80 %igem Aceton umkristallisiert.

F: 107,5°

C₂₈H₂₃ON

MG: 389

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,51	86,24	4,411	13,94 mg CO ₂
H	5,98	6,11	4,411	2,41 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(p-tolyl)-propion-
säure (III).

0,8 g Diphenylketen und 0,8 g p-Methylbenzalanilin (je 0,0041 Mol) werden in 7 ml Benzol aufgelöst. Dabei tritt unter Dunkelfärbung der Reaktionsflüssigkeit schwache Erwärmung ein. Nach ungefähr 1-tägigem Stehen wird unter Eiskühlung vorsichtig mit Petroläther versetzt. Dabei findet eine Ausfällung von feinen, farblosen Kristallnadeln statt. Sie werden abfiltriert und mit eisgekühltem Äther gut nachgewaschen. Zur Analyse wird aus 80 %igem Aceton umkristallisiert. Ausbeute 1,15 g = 72 % d. Theorie.

F: 171°

$C_{28}H_{23}ON$

MG: 389

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,51	86,21	4,223	13,34 mg CO ₂
H	5,98	6,09	4,223	2,30 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(o-methoxyphenyl)-
propionsäure (IV).

1,05 g o-Methoxybenzalanilin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden ohne Lösungsmittel zusammengegeben, wobei die bereits auf Seite 54 beschriebene Vorschrift zu verwenden ist. Es tritt nur eine geringe Reaktionswärme auf.

Das schmierige Reaktionsprodukt wird mit Äther verrieben und schnell abfiltriert. Aus dem Filtrat lassen sich durch Versetzen mit Petroläther noch weitere geringe Mengen an Substanz isolieren. Der kristalline Rückstand wird gut mit Äther/Petroläther 1:1 nachgewaschen und zur Analyse aus 70 %igem Pyridin umkristallisiert. Ausbeute 620 mg = 30 % d. Theorie.

F: 236°

$C_{28}H_{23}O_2N$

MG: 405

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	82,93	83,28	4,591	14,01 mg CO ₂
H	5,71	5,46	4,591	2,24 mg H ₂ O
N	3,45	3,39	4,486	21,5 ml N ₂ bei 21,5° u. 750,5 mm Hg

B-Lactam der B-Anilino- α,α -diphenyl-B-(m-methoxyphenyl)-
propionsäure (V).

1,05 g m-Methoxybenzalanilin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden zusammengegeben. Dabei tritt keine merkbare Erwärmung auf. Das Ganze wird sodann im Ölbad etwa 10 Min. lang auf 150° erhitzt. Das dabei erhaltene zähe Öl kristallisiert im Verlauf eines Tages durch. Der Kristallbrei wird mit Äther/Petroläther verrieben, abfiltriert und zur Analyse aus 70 %igem Pyridin umkristallisiert. Ausbeute 420 mg = 21 % d. Theorie.

F: 204°

C₂₈H₂₃O₂N

MG: 405

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	82,93	83,48	4,325	13,23 mg CO ₂
H	5,71	5,74	4,325	2,22 mg H ₂ O

Versuch zur Darstellung des β-Lactams der β-Anilino-α,α-diphenyl-β-(p-methoxyphenyl)-propionsäure.

1,05 g p-Methoxybenzalanilin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) wurden sowohl in benzolischer als auch in Essigesterlösung zwei Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen. Sodann wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert, wobei ein schmieriger Kristallbrei hinterblieb. Dieser wurde mit 10 ml Petroläther versetzt und dann abfiltriert. Die dabei hinterbleibenden farblosen Kristalle wurden durch Mischschmelzpunkt als Ausgangsmaterial (p-Methoxybenzalanilin) bestimmt. Das im hellgelben Petrolätherfiltrat befindliche Diphenylketen wurde mit Anilin in Diphenylelessigsäureanilid übergeführt und als solches bestimmt.

Bei Versuchen, die Anlagerung durch 6-stündiges Kochen der beiden Ausgangsmaterialien in benzolischer und Essigesterlösung durchzuführen sowie beim Erhitzen der beiden Substanzen mit Diphenylketen ohne Lösungsmittel auf 150° und im geschlossenen Rohr auf 200° konnte ebenfalls keine Umsetzung erreicht werden.

β -Lactam der β -Anilino- α , α -diphenyl- β -(m-chlorphenyl)-
propionsäure (VI).

1,08 g m-Chlorbenzalanilin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden zusammengegeben, wobei unter starker Erwärmung eine Aufhellung des Gemisches eintritt. Nach dem Verreiben mit Äther wird der dabei entstehende Kristallbrei abfiltriert und zur Analyse aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 1,45 g = 71 % d. Th.

F: 176,5°

$C_{27}H_{20}ONCl$

MG: 409

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	79,11	78,95	4,307	12,46 mg CO ₂
H	4,92	5,20	4,307	2,00 mg H ₂ O

Versuche zur Darstellung von β -Lactamen aus ortho- und para-
chlor-substituierten sowie ortho-, meta- und para-nitro-
substituierten Benzalanilinen und Diphenylketen.

Von den oben genannten substituierten Benzalanilinen reagierte keines bei 0,005 molaren Ansätzen. Im einzelnen wurde dabei ganz analog den bei den Darstellungsversuchen des β -Lactams der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(p-methoxyphenyl)-propionsäure (s. Seite 58) genannten Bedingungen gearbeitet. In jedem Falle konnten dabei nach der beschriebenen Trennungsmethode mit Petroläther die unveränderten Ausgangsmaterialien isoliert und bestimmt werden.

β -Lactam der β -Anilino- α, α -diphenyl- β -(p-dimethylamino-
phenyl)-propionsäure (VII).

1,1 g p-Dimethylaminobenzalanilin und 0,8 g Diphenylketen (je 0,0047 Mol) werden in 5 ml abs. Benzol 1 Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen. Eine Erwärmung der Lösung kann dabei nicht bemerkt werden. Durch Versetzen der Lösung mit Petroläther fallen farblose Kristalle aus, die beim Umkristallisieren aus 70 %igem Isopropanol die Form langer Nadeln annehmen. Ausbeute 1,15 g = 60,5 % d. Th.

F: 173-174°

C₂₉H₂₆ON

MG: 418

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,22	83,36	4,112	12,56 mg CO ₂
H	6,26	6,23	4,112	2,29 mg H ₂ O

β -Lactam der β -(o-Toluidino)- α, α - β -triphenylpropionsäure

(VIII)

In einem 25 ml Erlenmeyerkölbchen werden 1,95 g Benzal-o-toluidin und 1,94 g Diphenylketen (je 0,01 Mol) zusammengegeben. Nach leichtem Schütteln tritt eine heftige Erwärmung der Mischung ein. Nach dem Erkalten erstarrt das Ganze zu einer durchsichtigen, hellen, glasartigen, spröden Masse. Diese wird etwa 2 Stunden stehen gelassen und dann auf dem Wasserbad auf 60-70° erhitzt. Dabei nimmt die Masse wieder eine zähe, ölige Konsistenz an. Es werden dann 10 ml eiskühler Essigester zugegeben und die Masse unter Eiskühlung mit diesem verrieben. Dabei bildet sich ein Kristallbrei, der nach dem Absaugen mit einer Mischung von Essigester/Petroläther (1:1) gut nachgewaschen wird, wobei die neue Substanz in großer Reinheit anfällt. Zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 2,8 g = 72 % d. Th.

f : 165°

Die Substanz ist, wie alle Verbindungen dieser Reihe, leicht löslich in Benzol, Chloroform, Pyridin und Cyclohexan, schwer löslich in Eisessig, Alkohol und Essigester und unlöslich in Wasser, Petroläther und Äther.

$C_{28}H_{23}ON$

MG: 389

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,51	86,11	4,684	14,78 mg CO ₂
H	5,98	5,97	4,684	2,50 mg H ₂ O

Die folgenden β -Lactame dieser Reihe werden allgemein analog dieser Vorschrift dargestellt. Es wird deshalb auf eine genaue Versuchsbeschreibung verzichtet. Lediglich die abweichenden Versuchsbedingungen werden näher angegeben. Auch in ihren Löslichkeitsverhältnissen zeigen diese Lactame keine Unterschiede.

β -Lactam der β -(m-Toluidino)- α,α,β -triphenylpropionsäure (IX).

Die Darstellung des β -Lactams geschieht vollkommen analog der auf der vorigen Seite angegebenen Vorschrift. Ansatz 0,98 g Benzal-m-toluidin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol). Die Substanz besteht aus langen, farblosen Kristallnadeln, die zur Analyse aus Eisessig umkristallisiert werden. Ausbeute 1,35 g = 69 % d. Th.

F: 166,5°

$C_{28}H_{23}ON$

MG: 389

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,51	86,21	4,574	14,45 mg CO_2
H	5,98	6,21	4,574	2,54 mg H_2O

β -Lactam der β -(p-Toluidino)- α,α,β -triphenylpropionsäure (X).

0,98 g Benzal-p-toluidin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden zusammen in 10 ml Äther gelöst und 2 Tage im verschlossenen Gefäß bei Raumtemperatur stehen gelassen. Das β -

Versuche zur Darstellung des Benzal-m-anisidins.

Zum Zwecke der Darstellung der Schiff'schen Base wurden 10,6 g Benzaldehyd und 12,3 g m-Anisidin (je 0,1 Mol) eingesetzt. Im einzelnen wurden analog den Darstellungsmethoden für Schiff'sche Basen folgende Versuche angestellt.

- 1) m-Anisidin und Benzaldehyd ließ man bei Raumtemperatur aufeinander einwirken. Es trat heftige Erwärmung ein, wobei sich ein zähes, dunkelbraunes Öl bildete, welches sich nicht destillieren ließ. Dieses erstarrte im Verlauf von mehreren Stunden zu einem festen, dunklen Harz, aus welchem kein kristallines Produkt zu isolieren war.
- 2) m-Anisidin und Benzaldehyd wurden in methanolischer Lösung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es trat Dunkelfärbung ein. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb das oben erwähnte zähe Öl, welches alsbald zu einem Harz erstarrte.
- 3) m-Anisidin und Benzaldehyd wurden in etwa 15 ml Toluol gelöst, wobei schwache Erwärmung auftrat. In einer Destille wurde das Toluol aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, wobei im selben Maße neues Toluol zugetropft wurde. Das bei der Reaktion entstehende Wasser destillierte mit dem Toluol ab, wobei eine Ölbadtemperatur von 130° eingehalten wurde. Nach vollkommener Entfernung des Reaktionswassers wurde der dunkle, zähe Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Dabei wurden etwa 6 g eines hellgelben, hochviskosen Öles erhalten. Als Rückstand verblieb ein dunkles Harz.

Das unter 14 mm Druck bei 198° siedende Öl war mit der

β -Lactam der β -(p-Anisidino)- α,α,β -triphenylpropion-
säure(XII).

1,05 g Benzal-p-anisidin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) läßt man in Essigesterlösung aufeinander einwirken. Dabei ist eine sehr schwache Erwärmung bemerkbar. Im Verlaufe von drei Tagen fällt das β -Lactam in Form langer, farbloser Kristallnadeln aus. Durch Zugabe von etwas Petroläther wird die Fällung vervollständigt. Zur Analyse wird aus Benzol/Petroläther (1:1) umkristallisiert. Ausbeute 315 mg = 16 % d.Th.
F: 204°

$C_{28}H_{23}O_2N$ MG: 405

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	82,93	83,45	4,418	13,51 mg CO ₂
H	5,71	5,90	4,418	2,33 mg H ₂ O

Versuche zur Darstellung des Benzal-m-anisidins.

Zum Zwecke der Darstellung der Schiff'schen Base wurden 10,6 g Benzaldehyd und 12,3 g m-Anisidin (je 0,1 Mol) angesetzt. Im einzelnen wurden analog den Darstellungsmethoden für Schiff'sche Basen folgende Versuche angestellt.

- 1) m-Anisidin und Benzaldehyd ließ man bei Raumtemperatur aufeinander einwirken. Es trat heftige Erwärmung ein, wobei sich ein zähes, dunkelbraunes Öl bildete, welches sich nicht destillieren ließ. Dieses erstarrte im Verlauf von mehreren Stunden zu einem festen, dunklen Harz, aus welchem kein kristallines Produkt zu isolieren war.
- 2) m-Anisidin und Benzaldehyd wurden in methanolischer Lösung 2 Stunden am Rückfluß erhitzt. Es trat Dunkelfärbung ein. Nach dem Absaugen des Lösungsmittels im Vakuum hinterblieb das oben erwähnte zähe Öl, welches alsbald zu einem Harz erstarrte.
- 3) m-Anisidin und Benzaldehyd wurden in etwa 15 ml Toluol gelöst, wobei schwache Erwärmung auftrat. In einer Destille wurde das Toluol aus dem Reaktionsgemisch abdestilliert, wobei im selben Maße neues Toluol zugetropft wurde. Das bei der Reaktion entstehende Wasser destillierte mit dem Toluol ab, wobei eine Ölbadtemperatur von 130° eingehalten wurde. Nach vollkommener Entfernung des Reaktionswassers wurde der dunkle, zähe Rückstand der Vakuumdestillation unterworfen. Dabei wurden etwa 6 g eines hellgelben, hochviskosen Öles erhalten. Als Rückstand verblieb ein dunkles Harz.

Das unter 14 mm Druck bei 198° siedende Öl war mit der

Schiff'schen Base nicht identisch. Es reagierte nicht mit Diphenylketen und zersetzte sich an der Luft unter dem Einfluß von Feuchtigkeit schnell in ein Gemisch von Benzaldehyd und m-Anisidin. Benzaldehyd wurde an seinem intensiven Geruch, m-Anisidin durch Umsetzung mit Diphenylketen zu Diphenyllessigsäure-m-anisidid erkannt.

β -Lactam der β -(m-Chloranilino)- α, α, β -triphenylpropion-
säure (XIII).

1,07 g Benzal-m-chloranilin und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden gut vermenget. Es tritt augenblicklich eine starke Erhitzung des Reaktionsgemisches ein. Da die Masse beim Erkalten glashart erstarrt, wird nach dem Erkalten nochmals leicht erwärmt und dann unter schnellem Rühren und Eiskühlung mit 10 ml Petroläther versetzt. Es bildet sich schnell ein rein weißer Kristallbrei. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert, wobei das β -Lactam in Form von langen, farblosen Kristallnadeln anfällt. Ausbeute 1,99 g = 98 % d. Th.

F: 183°

$C_{27}H_{20}ONCl$

MG: 409,5

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	79,11	78,75	4,526	13,06 mg CO_2
H	4,92	5,24	4,526	2,12 mg H_2O
Cl	8,64	8,60	22,17	2,69 ml n/50 $AgNO_3$ Lösg.

1,4,5,5-Tetraphenyl-2,3-dimethyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydro-
pyrazin(XIV).

1,18 g Dianil des Dimethylglyoxals und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) werden in 30 ml trockenem Essigester gelöst, wobei keinerlei Erwärmung oder Aufhellung der Lösung festzustellen ist. Das Ganze wird nun am Rückflußkühler 3 Stunden lang gekocht. Nach etwa 2-tägigem Stehen in der Kälte beginnen sich Kristallkeime zu bilden, die im Verlauf von 8 Tagen zu kompakten Kristalldrüsen heranwachsen. Diese werden abfiltriert, fein zerrieben und zur Analyse aus Essigsäureanhydrid umkristallisiert.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Petroläther, Äther, Essigester, Eisessig, Benzol, Chloroform und Alkohol, schwer löslich in Essigsäureanhydrid und leicht löslich in Pyridin.

Ausbeute 1,32 g = 61 % d.Th.

F: 187°

C₃₀H₂₆ON₂

M G: 430

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,69	83,39	4,811	14,71 mg CO ₂
H	6,08	6,20	4,811	2,67 mg H ₂ O
N	6,50	6,68	4,412	0,259 ml N ₂ bei 23° u. 750 mm Hg

β-Lactam der 2-Diphenylacetylmerkapto-thiazolidin-diphenyl-
essigsäure-(2) (XV).

0,6 g 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin (0,005 Mol) werden unter leichtem Erwärmen in 10 ml abs. Essigester gelöst. Unter leichtem Umschwenken wird dazu eine Lösung von 0,97 g Diphenylketen (0,005 Mol) in 3 ml Essigester gegeben. Das Reaktionsgemisch wird nun mit Stickstoff überschichtet und im verschlossenen Gefäß weitere 10 Minuten gut durchgeschüttelt. Dabei macht sich eine leichte Erwärmung bemerkbar. Bei weiterem Schütteln fällt nach etwa 10 Minuten ein dichter, weißer Kristallniederschlag aus, sodaß die Lösung nahezu erstarrt. Es wird über Nacht stehen gelassen, dann abfiltriert und mit Essigester gut nachgewaschen. Es hinterbleiben reine, farblose Kristalle, die zur Analyse aus Essigester umkristallisiert werden. Ausbeute 0,86 g = 65 % d. Th.

Die Substanz ist unlöslich in Äther, Petroläther, Aceton, Alkohol und Wasser, schwer löslich in Essigester und Eisessig, leicht löslich in Chloroform, Benzol und Pyridin.

F: 182°

$C_{31}H_{25}O_2NS_2$

MG: 507

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	73,30	73,17	4,250	11,40 mg CO ₂
H	4,94	5,09	4,250	1,93 mg H ₂ O

Verseifung des β -Lactams der 2-Diphenylacetylmerkapto-
thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2).

1) Alkalische Verseifung mit KOH

Eine Suspension von 0,5 g (0,001 Mol) des obigen β -Lactams in 10 ml Methanol und 5 ml 10 %iger KOH wird etwa 10 Minuten auf dem Wasserbad am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Während dieser Zeit geht die an sich vollkommen unlösliche Substanz in Lösung. Anschließend wird der Alkohol auf dem Wasserbad entfernt und die zurückbleibende, wässrige Lösung mit 10 %iger HCl auf p_H 5-6 angesäuert. Dabei fällt sofort ein dichter, weißer Niederschlag aus, der nach dem Umkristallisieren einen Schmelzpunkt von $144-145^\circ$ aufweist. Diese Substanz gibt mit Diphenylelessigsäure keine Schmelzpunktsdepression. Ausbeute 380 mg = 95 % d. Th.

Das Filtrat wird nach dem Versetzen mit wenig Eisessig mehrmals mit Äther ausgeschüttelt. Diese Ätherlösung wird mit Na_2SO_4 getrocknet und im Vakuum vollständig eingedampft. Es hinterbleibt eine weiße, kristalline Substanz vom Schmelzpunkt 105° . Mit 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin tritt bei der Durchführung des Mischschmelzpunktes keine Depression ein.

2) Verseifung mit Anilin.

In einem Reagenzglas werden 500 mg β -Lactam mit 4 ml Anilin übergossen und etwa 2 Minuten lang auf 100° erhitzt.

Nach dem Abkühlen werden 5 ml 20 %ige HCl zugegeben und das Ganze gut durchgeschüttelt. Um das ausgefallene Anilinhydrochlorid wieder in Lösung zu bringen, wird es an mit 10 ml heißem Wasser versetzt. Es hinterbleibt rein weißer Niederschlag, der aus Essigester/Äther umkristallisiert wird.

F: 179-180°. Ein mit synthetischem Diphenylessigsäureanilid durchgeführter Mischschmelzpunkt zeigt keine Depression. Ausbeute 557 mg = 97 % d. Th.

2-Diphenylacetamin- Δ^2 -thiazolin (XVI).

In ein 25 ml Kölbchen, welches eine Lösung von 0,34 g 2-Amino- Δ^2 -thiazolin (0,0033 Mol) in 5 ml abs. Essigester enthält, wird eine Lösung von 1,28 g Diphenylketen (0,0066 Mol) in 3 ml Essigester gegeben. Das Ganze wird mit Stickstoff überschichtet und in der Kälte 5 Minuten gut durchgeschüttelt. Die Lösung erwärmt sich leicht, und nach kurzer Zeit fällt ein dichter, weißer Kristallniederschlag aus. Das Ganze wird über Nacht stehen gelassen. Am nächsten Tag wird von der gelben, noch nicht umgesetzten Diphenylketen enthaltenden Lösung abfiltriert. Der Rückstand wird gut mit Essigester ausgewaschen und zur Analyse aus viel Aceton umkristallisiert. Ausbeute 0,36 g = 37 % d. Th.

F: 193°

C₁₇H₁₆ON₂S

MG: 296

Analyse:	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	68,88	68,50	4,724	11,87 mg CO ₂
H	5,44	5,34	4,724	2,25 mg H ₂ O
N	9,45	9,18	4,415	0,357 ml N ₂ bei 24° u. 753 mm Hg

β -Lactam der 2-Diphenylacetamino-thiazolidin-
diphenyllessigsäure-(2) (XVII).

Von dem in siedendem Benzol unlöslichen 2-Diphenylacetamino- Δ^2 -thiazolin werden 0,9 g (0,003 Mol) fein pulverisiert und in 15 ml kaltem, absolutem Benzol suspendiert. Bei Zugabe einer Lösung von 0,58 g Diphenylketen (0,003 Mol) in 2 ml abs. Benzol tritt unter leichter Erwärmung eine Entfärbung des Ketens ein, wobei das 2-Diphenylacetamino- Δ^2 -thiazolin vollkommen in Lösung geht. Es wird ein ganz schwacher Überschuß an Diphenylketenlösung zugegeben, mit Stickstoff überschichtet und über Nacht im verschlossenen Gefäß stehen gelassen. Anschließend wird das Benzol im Vakuum entfernt, wobei ein kristalliner Rückstand verbleibt. Dieser wird in Petroläther suspendiert, abfiltriert und mit Essigester gut nachgewaschen. Zur Analyse wird aus Essigester umkristallisiert. Ausbeute 0,65 g = 43 % d. Th.

F: 125°

C₃₁H₂₆O₂N₂S

MG: 490

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,70	75,41	4,314	11,93 mg CO ₂
H	5,31	5,34	4,314	2,06 mg H ₂ O
N	5,72	5,74	4,795	0,239 ml N ₂ bei 23,5° u. 748,5 mm Hg

Verseifung des β -Lactams der 2-Diphenylacetamino-thiazolidin-diphenylessigsäure-(2).

In einem 50 ml Kölbchen werden 490 mg (0,001 Mol) des β -Lactams, 10 ml Methanol und 5 ml 7 % ige KOH etwa 10 Minuten am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei geht das an sich unlösliche β -Lactam vollkommen in Lösung. Anschließend wird das Methanol auf dem Wasserbad entfernt und die zurückbleibende wässrige Lösung nach dem Erkalten mit verdünnter HCl vorsichtig auf p_H 6-7 gebracht. Dabei fällt ein weißer, kristalliner Niederschlag aus. Nach dem Absaugen, Waschen mit Wasser und Trocknen schmilzt die Substanz bei 144° und gibt mit Diphenylessigsäure keine Schmelzpunktsdepression. Das Filtrat der Säure wird mit konzentrierter HCl versetzt. Nach kurzer Zeit bildet sich ein weißer, kristalliner Niederschlag, der abgesaugt, mit wenig konzentrierter HCl gewaschen und anschließend im Vakuumexsikkator über KOH getrocknet wird. Die Substanz schmilzt bei 197° und zeigt mit 2-Amino- Δ^2 -thiazolinhydrochlorid keine Schmelzpunktsdepression.

Der Abbau mit Anilin wird analog dem Abbau des β -Lactams der

2-Diphenylacetylmerkapto-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2)
durchgeführt, wobei ebenfalls Diphenylelessigsäureanilid er-
halten wird.

Ausbeute an Diphenylelessigsäure 390 mg = 96 % d. Th.

Ausbeute an Diphenylelessigsäureanilid 510 mg = 91 % d. Th.

B-Lactam der 2-Acetamino-thiazolidin-diphenylelessigsäure-(2)

(XVIII)
■■■■■■■

0,72 g (0,005 Mol) 2-Acetamino- Δ^2 -thiazolin werden fein
pulverisiert und in 20 ml abs. Benzol suspendiert. Zu dieser
Suspension wird langsam eine Lösung von 0,97 g Diphenylketen
(0,005 Mol) in 2 ml Benzol getropft. Unter leichter Erwär-
mung verschwindet die Orangefärbung des Ketens, wobei gleich-
zeitig das Thiazolin in Lösung geht. Nach dem Übersichten
mit Stickstoff wird über Nacht im geschlossenen Gefäß stehen
gelassen. Nach Entfernung des Benzols im Vakuum hinterbleiben
farblose Kristalle, die mit Petroläther verrührt, danach ab-
gesaugt und zur Analyse aus Essigester/Petroläther (1:1)
umkristallisiert werden.

Ausbeute 0,92 g = 54 % d. Th.

Die Substanz ist unlöslich in Wasser, Eisessig, Äther, Alko-
hol und Petroläther, schwer löslich in Essigester und leicht
löslich in Benzol und Aceton.

F: 147°

C₁₉H₁₈O₂N₂S

MG: 338

Analysen:

	Ber. %	Gef. %	Zinw. mg	Gef.
C	67,54	67,83	4,305	10,70 mg CO ₂
H	5,32	5,32	4,305	2,04 mg H ₂ O

Abbau des β -Lactams der 2-Acetamino-thiazolidin-diphenyl-essigsäure-(2) mit KOH und Anilin.

Der Abbau obigen β -Lactams mit KOH und Anilin geschieht analog den bei den vorhergehenden Thiazolidin- β -Lactamen beschriebenen Methoden. Als Spaltprodukt wird dabei ebenfalls Diphenyllessigsäure bzw. ihr Anilid erhalten.

Ansatz 340 mg β -Lactam (0,0011 Mol), Ausbeute an Diphenyllessigsäure 195 mg = 92 % d. Th., an Anilid 260 mg = 90 % d. Th.

Versuche zur Anlagerung von Diphenylketen an den 2-Phenyl-5,5-dimethyl- Δ^2 -thiazolin-carbonsäuremethylester-(4).

Es wurden 1,28 g Ester und 0,97 g Diphenylketen (je 0,005 Mol) unter folgenden Versuchsbedingungen angesetzt:

- 1) Zusammengeben der beiden Substanzen bei Raumtemperatur ohne Lösungsmittel. Es trat keine Erwärmung und Aufhellung der Lösung ein. Nach 8-tägigen Stehen bei Raumtemperatur ließen sich keine kristallinen Verbindungen isolieren. Das unveränderte Diphenylketen ließ sich mit Anilin in Diphenyllessigsäureanilid überführen, der unveränderte Ester wurde als Pikrat vom Schmelzpunkt 109° nachgewiesen.
- 2) Die beiden Substanzen wurden in den verschiedenen Lösungsmitteln wie Benzol, Essigester und Äther 6 Stunden auf dem

Wasserbad am Rückfluß erhitzt. Anschließend wurde noch einen Tag bei Raumtemperatur stehen gelassen. Nach dem Absaugen der Lösungsmittel ließen sich nach den oben erwähnten Methoden die unveränderten Ausgangsmaterialien isolieren.

- 3) Die beiden Substanzen wurden ohne Lösungsmittel im geschlossenen Rohr auf 200° erhitzt. Es trat keine Reaktion ein. Nach obigen Methoden wurden die beiden Ausgangsmaterialien bestimmt.

β -Lactam der β -Anilino- α,β -diphenylpropionsäure (XIX).

In einem 100 ml 3-Halskolben werden 1,46 g Diazoacetophenon und 1,81 g Benzalanilin (je 0,01 Mol) in 30 ml abs. Benzol aufgelöst. Nach Zugabe von 0,75 g im Vakuumexsikkator getrockneten, frischen Silberoxyds wird durch die Lösung ein mäßiger, trockener Stickstoffstrom geleitet, wobei gleichzeitig auf dem Wasserbad auf $40-50^{\circ}$ erwärmt wird. Es setzt alsbald eine lebhafte Stickstoffentwicklung ein. Während der Reaktionszeit von etwa 3-4 Stunden hat sich die Lösung von hellgelb nach dunkelbraun verfärbt. Nach beendeter Reaktion wird noch schnell zum Sieden erhitzt, etwas Kohle zugegeben und dann schnell filtriert. Das Benzol wird anschließend im Vakuum entfernt, wobei ein dunkelroter, zäher, aromatisch riechender Sirup hinterbleibt, der im Verlaufe von 2 Tagen zu Kristallen erstarrt. Diese werden in heißem Isopropanol gelöst, mit Kohle kurz gekocht und filtriert. Aus dem Filtrat fällt das β -Lactam in schönen, farblosen, sternförmig angeordneten Kristall-

nadeln aus. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute 1,05 g = 35 % d. Th.

Die Substanz ist leicht löslich in Benzol, Chloroform und Pyridin, schwer löslich in Alkohol, Eisessig und Essigester, unlöslich in Äther, Petroläther und Wasser.

F: 133°

C₂₁H₁₇ON

MG: 299

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	84,10	84,04	5,718	17,61 mg CO ₂
H	5,67	5,68	5,718	2,90 mg H ₂ O
N	4,68	4,44	6,253	0,245 ml N ₂ bei 24° u. 756 mm Hg

Die nachfolgend noch beschriebenen β -Lactame der β -Anilino- α , β -diphenylpropionsäure werden grundsätzlich nach derselben Vorschrift dargestellt. Sie besitzen auch dieselben Löslichkeitsverhältnisse. Eine genauere Angabe der Versuchsbedingungen erübrigt sich daher.

β -Anilino- α , β -diphenylpropionsäure (XX).

In einem 50 ml Kölbchen wird 1 g β -Lactam der β -Anilino- α , β -diphenylpropionsäure (0,0033 Mol) mit 15 ml Methanol und 5 ml 7 %iger KOH vermennt und an Rückflußkühler auf dem Wasserbad zum Sieden erhitzt. Nach etwa 1-stündigem Kochen tritt vollkommene Lösung der Substanz ein, wobei sich die

Lösung bräunlich verfärbt. Sodann wird mit Kohle nochmals kurz aufgekocht und filtriert. Aus dem nun hellgelben Filtrat wird das Methanol auf dem Wasserbad verjagt. Aus der zurückbleibenden wässrigen Phase fällt das Kaliumsalz der Säure in der Hitze als hellgelbes Öl aus, welches beim Abkühlen alsbald erstarrt. Dieses wird isoliert und schnell in 100 ml heißem Wasser gelöst. Es wird filtriert und das Filtrat unter Abkühlung mit 10 %iger HCl auf p_H 4-5 gebracht. Dabei fällt die freie Säure quantitativ als dichter, schleimiger Niederschlag. Dieser wird schnellstens abfiltriert und mit kaltem Wasser gut nachgewaschen. Zur Analyse wird die Säure aus 70 %igem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,84 gr = 80 % d. Th.

Die Säure ist leicht löslich in Benzol, Essigester, Eisessig, Alkohol, Äther, Pyridin und wässriger Bikarbonatlösung, schwer löslich in wässrigem Alkohol und unlöslich in Wasser und Petroläther.

F: 161°

$C_{21}H_{19}O_2N$

MG: 317

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	79,47	79,09	4,555	13,22 mg CO_2
H	6,03	6,29	4,555	2,58 mg H_2O
N	4,44	4,57	4,071	0,167 ml N_2 bei 23° u. 734,5 mm Hg.

Säureabbau des β -Lactams der β -Anilino- α , β -diphenylpropion-
säure.

In einem 50 ml Kölbchen werden 500 mg β -Lactam mit 10 ml 66 %iger Bromwasserstoffsäure versetzt und am Rückfluß zum Sieden erhitzt. Dabei geht die Substanz schon nach kurzer Zeit in Lösung. Das Erhitzen wird nun unterbrochen, und der braunen Lösung werden 10 ml Wasser zugefügt. Darauf wird von geringen Mengen schmieriger Nebenprodukte abfiltriert.

Identifizierung der Bruchstücke.

Benzaldehyd : Die Lösung weist den typischen Geruch des Benzaldehyds auf. Mit Schiff'schem Reagens tritt sofortige Rotfärbung ein.

Anilin : Die Reaktion nach Runge mit Chlorkalk erweist sich als positiv. Eine mit etwas HCl versetzte Probe der Lösung hinterläßt auf Zeitungspapier einen intensiven gelben Fleck.

Phenylelessigsäure: Der größte Teil des sauren Filtrates wird mit soviel KOH vorsichtig versetzt, bis sich ein rein weißer Niederschlag abzuscheiden beginnt. Dieser wird abfiltriert und aus wenig Wasser umkristallisiert. Die Substanz schmilzt bei 73° , gibt mit Phenylelessigsäure keine Schmelzpunktsdepression und zeigt den charakteristischen Geruch derselben.

Versuch zur Bromierung des β -Lactams der β -Anilino- α,β -
diphenylpropionsäure.

1,49 g β -Lactam der β -Anilino- α,β -diphenylpropionsäure (0,005 Mol) wurden in der Siedehitze in 50 ml Essigester gelöst. In diese Lösung wurde solange Brom getropft, bis keine Entfärbung des Broms mehr zu beobachten war. Während des Zutropfens machte sich eine starke HBr-Entwicklung bemerkbar. Nach etwa 10 Minuten langem Kochen begannen sich aus der Lösung farblose Kristalle abzuscheiden. Es wurde über Nacht stehen gelassen, abgesaugt und aus Alkohol umkristallisiert. F: 117°

Der Körper wurde durch Mischschmelzpunkt als 2,4,6-Tribromanilin bestimmt.

Aus dem Filtrat wurde der Essigester im Vakuum abdestilliert, wobei ein öliges Rückstand verblieb. Dieser wurde in Äther aufgenommen, mit 1 %iger Bikarbonatlösung gut durchgeschüttelt, anschließend mit Wasser gut nachgewaschen, abgedennt und der Äther mit Na_2SO_4 getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterblieb ein öliges, stark nach Phenyllessigsäure riechendes, bromfreies Säuregemisch.

β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(o-tolyl)-propionsäure

(XVI)
=====

Darstellung der Substanz analog der Grundverbindung dieser Reihe (s. Seite 76). Ansatz 1,95 g o-Methylbenzalanilin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Ausbeute 660 mg = 21 % d. Th.

Das β -Lactam kristallisiert in langen, farblosen Kristallnadeln, welche die Löslichkeitseigenschaften des β -Lactams der β -Anilino- α , β -diphenylpropionsäure aufweisen. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert.

F: 138°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Elem. mg	Gef.
C	83,99	84,36	4,105	12,69 mg CO ₂
H	6,11	6,32	4,105	2,32 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-tolyl)-propionsäure

(XVII):
=====

Ansatz 1,95 g m-Methylbenzalanilin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Ausbeute 620 mg = 20 % d. Th.

Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Weiße, lange Kristallnadeln.

F: 129°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,99	83,90	4,850	14,91 mg CO ₂
H	6,11	6,16	4,850	2,67 mg H ₂ O

δ -Lactam der 3-Anilino- α -phenyl-3-(p-tolyl)propionsäure

(XXI). (I).

Ansatz 1,95 g p-Methylbenzalanilin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Die Verbindung scheidet sich erst nach 14-tägigem Stehen aus der mit Petroläther versetzten Isopropanollösung ab. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 420 mg = 14 % d. Th.

F: 117,5°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,99	84,36	4,322	14,09 mg CO ₂
H	6,11	6,29	4,322	2,43 mg H ₂ O

δ -Lactam der 3-Anilino- α -phenyl-3-(o-methoxyphenyl)-pro-

pionsäure (XXIV).

Ansatz 1,58 g o-Methoxybenzalanilin und 1,1 g Diazoacetophenon (je 0,0075 Mol). Kristallisiert schön aus der Isopropanollösung. Zur Analyse wird aus Eisessig umkristallisiert. Ausbeute 620 mg = 25 % d. Th.

F: 124°

C₂₂H₁₉O₂N

MG: 329

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,21	79,82	4,817	14,09 mg CO ₂
H	5,81	6,02	4,817	2,59 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-methoxyphenyl)-propion-
saure (XXV).

Ansatz 1,58 g m-Methoxybenzalanilin und 1,1 g Diazoacetophenon (je 0,0075 Mol). Die Substanz fällt aus der mit demselben Volumen Petroläther versetzten Isopropanollösung im Verlauf von 8 Tagen aus. Lange farblose Kristalline, die zur Analyse aus Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 710 mg = 29 % d. Th.

F: 136°

C₂₂H₁₉C₂N

MG: 329

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,21	79,91	4,211	12,33 mg CO ₂
H	5,81	5,98	4,211	2,25 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(m-chlorphenyl)-propion-
saure (XXVI).

Ansatz 2,15 g m-Chlorbenzalanilin und 1,46 g Diazoacetophen-

non (je 0,01 Mol). Das β -Lactam kristallisiert aus der Isopropanollösung auf Zusatz von Petroläther aus. Lange, farblose Kristallnadeln, die zur Analyse aus 80 %igen Isopropanol umkristallisiert werden.

Ausbeute 450 mg = 13,5 % d. Th.

F: 131°

$C_{21}H_{16}ONCl$

MG: 333

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,55	75,62	4,154	11,51 mg CO ₂
H	4,87	5,06	4,154	1,88 mg H ₂ O
Cl	10,61	10,08	18,15	2,58 ml n/50 AgNO ₃ Lös.

β -Lactam der β -Anilino- α -phenyl- β -(p-dimethylaminophenyl)-propionsäure (XXVII).

Ansatz 2,24 g p-Dimethylaminobenzalanilin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Nach Zugabe des Silberoxyds setzt beim Erwärmen ab 45° eine so heftige Stickstoffabspaltung ein, daß starkes Schäumen auftritt. Die Reaktion ist in 15 Minuten vollständig beendet. Das Benzol wird im Vakuum abdestilliert, wobei ein fester, kristalliner Rückstand verbleibt. Dieser wird mit 40 ml Petroläther durchgeknetet und abgesaugt. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 3,1 g = 90 % d. Th.

F: 153°

$C_{23}H_{22}ON_2$

MG: 342

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,67	80,29	4,796	14,11 mg CO ₂
H	6,47	6,65	4,796	2,85 mg H ₂ O
N	8,33	8,18	4,097	0,308 ml N ₂ bei 25° u. 735 mm Hg

β -Lactam der β -(o-Toluidino)- α , β -diphenylpropionsäure (XXVIII)

Ansatz 1,95 g Benzal-o-toluidin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Lange farblose Kristallnadeln, die aus der Isopropanollösung auf Zusatz von etwas Petroläther sofort auskristallisieren. Zur Analyse wird aus Essigester umkristallisiert.

Ausbeute 380 mg = 12 % d. Th.

F: 143°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,99	83,87	4,461	13,71 mg CO ₂
H	6,11	6,35	4,461	2,53 mg H ₂ O

β -Lactam der β -(m-Toluidino)- α , β -diphenylpropionsäure (XXIX)

Ansatz 1,95 g Benzal-m-toluidin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Farblose Kristallnadeln, die zur Analyse aus Isopropanol umkristallisiert werden. Ausbeute 470 mg = 15 % d. Th.

F: 133°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,99	84,38	4,096	12,66 mg CO ₂
H	6,11	6,31	4,096	2,31 mg H ₂ O

β-Lactam der β-(p-Toluidino)-α,β-diphenylpropionsäure (XXX).

Analoger Ansatz wie im vorhergehenden Versuch (je 0,01 Mol).

Farblose Kristallnadeln, die zur Analyse aus Essigester/Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 470 mg = 15 % d.Th.

F: 180°

C₂₂H₁₉ON

MG: 313

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	83,99	83,97	4,654	14,32 mg CO ₂
H	6,11	6,08	4,654	3,53 mg H ₂ O

β-Lactam der β-(o-Anisidino)-α,β-diphenylpropionsäure (XXXI).

Ansatz 2,11 g Benzal-o-anisidin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Da sich die Schiff'sche Base bei der Versuchstemperatur von 40-50° bereits zu zersetzen begann, ist nur eine geringe Ausbeute zu verzeichnen. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 160 mg = 5 % d. Th.

F: 139°

C₂₂H₁₉O₂N

MG: 329

Analyse:

	Per. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,21	79,84	4,878	14,27 mg CO ₂
H	5,81	5,99	4,878	2,61 mg H ₂ O

β-Lactam der β-(p-Anisidino)-α,β-diphenylpropionsäure (XXXII).

Ansatz 2,11 g Benzal-p-anisidin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol). Das β-Lactam kristallisiert in kürzester Zeit aus der Isopropanollösung aus. Ausbeute 620 mg = 16 % d.Th.

F: 156°

C₂₂H₁₉O₂N

MG: 329

Analyse:	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,21	79,97	3,989	11,69 mg CO ₂
H	5,81	6,00	3,989	2,14 mg H ₂ O

β-Lactam der β-(m-Chloranilino)-α,β-diphenylpropionsäure

(XXXIII).

2,13 g Benzal-m-chloranilin und 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol) werden nach der üblichen Methode mit Silberoxyd umgesetzt. Das β-Lactam kristallisiert im Verlaufe von drei Tagen aus der Isopropanollösung in farblosen, sternförmig angeordneten Kristallen aus. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute 920 mg = 27 % d. Th.

F: 123°

C₂₁H₁₆ONCl

MG: 333

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,55	75,08	4,040	11,12 mg CO ₂
H	4,87	4,83	4,040	1,76 mg H ₂ O
Cl	10,08	10,49	20,68	3,06 ml n/50 AgNO ₃ Lösung.

β-Lactam der β-Anilino-α,β,β-triphenylpropionsäure (XXXIV).

Ansatz 1,28 g Benzophenonanil und 0,73 g Diazoacetophenon (je 0,005 Mol). Das nach dem Absaugen des Benzols hinterbleibende, zähflüssige, aromatisch riechende Öl kristallisiert erst im Verlaufe von 8 Tagen. Beim Behandeln mit kaltem Isopropanol bleibt das β-Lactam in langen, farblosen Kristallnadeln zurück. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 785 mg = 42 % d. Th.

F: 153°

C₂₇H₂₁ON

MG: 375

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	86,36	86,37	4,932	15,61 mg CO ₂
H	5,61	5,83	4,932	2,57 mg H ₂ O

1,4,2-Triphenyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyrazin (XXXV):

Ansatz 1,04 g Zimtaldehydanil und 0,73 g Diazoacetophenon (je 0,005 Mol). Nach dem Absaugen des Benzols hinterbleibt ein intensiv gelb gefärbtes Öl. Diese Färbung rührt von nicht umgesetztem Ausgangsmaterial her. Das Öl ist nicht ohne weiteres zur Kristallisation zu bringen. Es wird in Isopropanol aufgenommen. Auf Zusatz von etwas Petroläther fällt die Verbindung in Form von kompakten Kristallen aus. Um das mit eingeschlossene, nicht umgesetzte Zimtanil abzutrennen, muß zur Analyse mehrmals aus Isopropanol umkristallisiert werden.

Ausbeute 520 mg = 32 % d. Th.

F: 107°

C₂₃H₁₉ON

MS: 323

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	84,87	84,45	4,566	14,14 mg CO ₂
H	5,88	6,03	4,566	2,46 mg H ₂ O

1,4,5-Triphenyl-2,3-dimethyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyrazin (XXXVI):

Ansatz 1,08 g Dianil des Dimethylglyoxals und 0,73 g Diazoacetophenon (je 0,005 Mol). Nach dem Abdestillieren des Benzols wird das dabei zurückbleibende, durch nicht umgesetztes Dianil intensiv gelb gefärbte Öl in Isopropanol aufgenommen. Nach dem Versetzen mit derselben Menge Petrol-

Äther wird in der Kälte aufbewahrt. Im Verlaufe von 2 Tagen fällt das Pyrazin als gelbes Kristallinat aus. Zur Analyse wird die Substanz durch Behandeln mit Kohle und oftmaliges Umkristallisieren aus Isopropanol in farblosen Kristallen erhalten.

Ausbeute 843 mg = 49 % d. Th.

F: 122°

$C_{24}H_{22}ON_2$

MG: 344

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	81,32	80,99	4,870	14,46 mg CO ₂
H	6,25	6,27	4,870	2,70 mg H ₂ O
N	7,91	8,31	4,844	0,348 ml N ₂ bei 23° u. 762,5 mm Hg

Versuche zur Darstellung von β -Lactamen aus ortho- und para-chlorsubstituierten sowie ortho-,meta- und para-nitrosubstituierten Benzalanilinen und Phenylketen.

Im einzelnen wurden mit je 1,46 g Diazoacetophenon (0,01 Mol) angesetzt:

Je 2,15 g (0,01 Mol) ortho- und para-Chlorbenzalanilin und
ortho- und para-Benzalchloranilin

Je 2,36 g (0,01 Mol) ortho-,meta- u. para-Nitrobenzalanilin u.
ortho-,meta- u. para-Benzalnitroanilin

Die Schiff'schen Basen wurden in je 40 ml Benzol gelöst und nach Zugabe von je 1,46 g Diazoacetophenon und 0,75 g Silberoxyd nach der auf Seite 76 genau beschriebenen Methode umgesetzt. Unter Rotfärbung der Lösung trat gute Stickstoffentwicklung ein. Nach Beendigung der Reaktion wurde das Benzol im Vakuum abdestilliert. Es hinterblieben die unveränderten Schiff'schen Basen sowie polymeres Phenylketen und dunkle, harzige Zersetzungsprodukte. Ein β -Lactam konnte in keinem Falle isoliert werden.

In Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran und Äther durchgeführte Versuche zeigten dasselbe Ergebnis.

Versuche zur Darstellung von β -Lactamen aus Benzylbenzalamin sowie Isovalerylaldehydanil und Phenylketen.

Es wurden nacheinander je 1,61 g Isovalerylaldehydanil und 1,95 g Benzylbenzalamin mit 1,46 g Diazoacetophenon (je 0,01 Mol) umgesetzt. Dabei wurden analog obigen Versuchen die dort beschriebenen Ergebnisse erzielt.

Versuche zur Anlagerung von Diphenylketen an Benzylbenzalam-
in und Isovalerylaldehydanil.

Ansätze:

1,95 g Benzylbenzalamin und
1,61 g Isovalerylaldehydanil (je 0,01 Mol)
mit je 1,94 g Diphenylketen (0,01 Mol)

Die beiden Schiff'schen Basen wurden mit Diphenylketen nacheinander unter folgenden Bedingungen angesetzt:

- 1) Ohne Lösungsmittel bei Raumtemperatur
- 2) Ohne Lösungsmittel bei 150°
- 3) Ohne Lösungsmittel im geschlossenen Rohr bei 200°
- 4) In Benzol, Äther und Tetrahydrofuran bei Raumtemperatur
8 Tage stehen gelassen.
- 5) In denselben Lösungsmitteln 6 Stunden am Rückfluß erhitzt und anschließend 2 Tage bei Raumtemperatur stehen gelassen.

In allen Fällen konnten die unveränderten Ausgangsmaterialien isoliert werden.

Versuche zur Anlagerung von Phenylketen an Δ^2 -Thiazoline.

Von den in dieser Arbeit verwendeten Δ^2 -Thiazolinen (s. Seite 23-27) und Diazoacetophenon wurden je 0,01 Mol in benzolischer Lösung unter den auf Seite 76 beschriebenen Bedingungen umgesetzt. Es war eine starke Stickstoffentwicklung zu beobachten. Nach beendeter Reaktion wurde das Benzol im Vakuum abgesaugt. Als Rückstand konnte dabei in allen Fällen ein Gemisch aus unverändertem Thiazolin, polymerem Phenylketen und harzigen Nebenprodukten isoliert werden. Ein β -Lactam bildete sich in keinem Falle.

Versuche, bei welchen als Lösungsmittel Essigester, Dioxan, Tetrahydrofuran oder Äther verwendet wurden, zeigten dasselbe Ergebnis.

Versuche zur Anlagerung von Phenylketen an Δ^2 -Thiazoline
in Gegenwart von Katalysatoren.

Bortrifluorid-Ätherat wurde durch Einleiten von BF_3 in abso-
luten, eisgekühlten Äther dargestellt (s. Houben Weyl Bd. 4
Seite 112). Dieses setzte sich mit den Δ^2 -Thiazolinen zu
den Δ^2 -Thiazolin- BF_3 -Ätherat-Verbindungen um, welche weiße,
in Äther unlösliche Kristallisate darstellen, die keinen
festen Schmelzpunkt besitzen. Da diese sich auch in Essig-
ester und Benzol als unlöslich erwiesen, wurden je 0,005 Mol
in Tetrahydrofuran gelöst und der Anlagerungsversuch mit
Phenylketen nach der bekannten Methode durchgeführt. Es
ließen sich nur die unveränderten Δ^2 -Thiazolin- BF_3 -Ätherat-

verbindungen, polymeres Phenylketen und harter Nebenprodukte isolieren.

Bei Versuchen, in das obige Reaktionsgemisch gasförmiges BF_3 einzuleiten, konnte kein β -Lactam isoliert werden.

Bei Anlagerungsversuchen in Gegenwart von AlCl_3 , SnCl_2 und FeCl_3 konnte dasselbe negative Ergebnis festgestellt werden.

β -Lactam der β -Anilino- β -(o-tolyl)-propionsäure (XXXVII).

In einem Reagensglas aus Jenaer Glas werden 1,95 g (0,01 Mol) o-Methylbenzalanilin mittels eines Ölbades auf 180-200° erhitzt. In diese erhitzte Base wird ungefähr eine Stunde lang ein kräftiger Ketenstrom eingeleitet. Nach etwa 1/2 Stunde beginnt das Gemenge eine dunkle Färbung anzunehmen, wobei eine zunehmende Viskosität der Flüssigkeit zu beobachten ist. Nach einer Stunde wird der Ketenstrom unterbrochen und das Reaktionsgemisch vorsichtig abgekühlt, wobei es eine zähe, schmierige Konsistenz annimmt. Nach einigen Tagen setzt langsame Kristallisation ein, die nach etwa 14 Tagen beendet ist. Der zähe Kristallbrei wird nun mit 5 ml einer Äther-Petroläthermischung (1:1) gut durchgerührt, wobei das nicht umgesetzte Ausgangsmaterial sowie die schmierigen Nebenprodukte vollkommen in Lösung gehen. Es hinterbleiben farblose Kristallnadeln, die zur Analyse aus 80 %igen Methanol umkristallisiert werden. Ausbeute 271 mg = 11,5 % d. Th. Die Substanz ist schwer löslich in Eisessig, Äther und Petroläther, leicht löslich in Benzol, Essigester, Alkohol, Pyridin und Chloroform, unlöslich in Wasser.

F: 134°.

C₁₆H₁₅ON

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	80,95	4,224	12,53 mg CO ₂
H	6,37	6,68	4,224	2,52 mg H ₂ O

Da die nun folgenden neuen β -lactame der Kettenreihe im großen Maßen nach derselben Methode dargestellt werden und die gleichen Isoliereigenschaften besitzen wie das β -lactam der β -Anilino- β -(*o*-tolyl)-propionsäure, wird auf eine genaue Versuchsbeschreibung verzichtet. Etwaige Abweichungen in der Art ihrer Isolierung und Reinigung werden jedoch gesondert angegeben.

β -Lactam der β -Anilino- β -(*m*-tolyl)-propionsäure (XVIII).

Einsatz 1,35 g *m*-Methylbenzylamin (0,01 Mol) und 1-stündiges Einleiten von Zetan. Abtrennung vom Ausgangsmaterial mittels Äther. Zur Analyse wird aus 80 %igem Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute 285 mg = 12 % d. Th.

F: 87°

C₁₆H₁₅ON

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	81,12	4,296	12,77 mg CO ₂
H	6,37	6,65	4,296	2,58 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- β -(p-tolyl)-propionsäure (XXXIX).

Ansatz 1,95 g p-Methylbenzalanilin (0,01 Mol). Abtrennung des β -Lactams mittels Äther/Petroläthergemisch 1:2. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert, wobei die Substanz in langen, seidigen Kristallnadeln anfällt. Ausbeute 520 mg = 22 % d. Th.

F: 109°

$C_{16}H_{15}ON$

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	80,43	4,557	13,43 mg CO_2
H	6,37	6,31	4,557	2,57 mg H_2O

β -Lactam der β -Anilino- β -(o-methoxyphenyl)-propionsäure (XL).

Ansatz 2,11 g (0,01 Mol) o-Methoxybenzalanilin. Nach dem Einleiten des Ketens wird das Reaktionsprodukt mindestens 3 Wochen in der Kälte stehen gelassen, wobei gute Kristallisation eintritt. Es wird mit Äther/Petroläther abgetrennt und mit reinem Äther kurz nachgewaschen. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute 1 g = 39 % d. Th.

F: 108°

$C_{16}H_{15}O_2N$

MG: 253

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,88	76,34	4,735	13,24 mg CO ₂
H	5,99	6,07	4,735	2,57 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- β -(m-methoxyphenyl)-propionsäure (XLI).

Ansatz 2,11 gr (0,01 Mol) m-Methoxybenzalanilin. Darstellung und Isolierung des β -Lactams analog der o-Methoxyverbindung. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 400 mg = 16 % d. Th.

F: 96°

C₁₆H₁₅O₂N

MG: 253

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,88	75,56	4,612	12,64 mg CO ₂
H	5,99	6,28	4,612	2,56 mg H ₂ O

β -Lactam der β -Anilino- β -(m-chlorphenyl)-propionsäure (XLII).

Ansatz 2,15 g (0,01 Mol) m-Chlorbenzalanilin. Das durch Einleiten in die Base entstandene Öl kristallisiert im Verlaufe von 8 Tagen durch. Abtrennung vom Ausgangsmaterial mit reinem Petroläther. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert.

Ausbeute 821 mg = 38 % d. Th.

F: 148°

$C_{15}H_{12}ONCl$

MG: 257

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	69,90	69,61	4,520	11,53 mg CO_2
H	4,70	5,02	4,520	2,03 mg H_2O

β -Lactam der β -Anilino- β -(p-dimethylaminophenyl)-propion-
säure (XLIII).

Ansatz 2,24 g (0,01 Mol) p-Dimethylaminobenzalanilin. Die Schmelze erstarrt nach dem Erkalten sofort zu einer harten Kristallmasse. Sie wird in siedendem Isopropanol aufgenommen und mit etwas Kohle gekocht. Aus dem Filtrat fällt das β -Lactam in farblosen, schuppigen Kristallen aus. Zur Analyse wird aus Isopropanol umkristallisiert. Ausbeute 1,64 g = 62 % d. Th.

F: 155,5°

$C_{17}H_{18}ON_2$

MG: 266

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	76,66	76,37	4,270	11,95 mg CO_2
H	6,81	7,08	4,270	2,70 mg H_2O
N	10,51	10,53	4,415	0,410 ml N_2 bei 25,5° u. 754 mm Hg

Versuch zur Anlagerung von Keten an Benzal-o-anisidin.

3,90 g Benzal-o-anisidin (0,02 Mol) wurden im Ölbad auf 180° erhitzt. Die Base nahm dabei unter Zersetzungserscheinungen eine dunkle, zähe Konsistenz an. Beim Einleiten von Keten vertiefte sich die Farbe auf schwarz. Nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches verblieb ein schwarzes Harz, aus welchem sich kein kristallines Produkt isolieren ließ. Bei einem mit demselben Ansatz in benzolischer und Essigesterlösung bei Raumtemperatur angesetzten Versuch konnte nur das unveränderte Ausgangsmaterial isoliert werden.

ε-Lactam der ε-(o-Toluidino)-phenylpropionsäure (XLIV).

Ansatz 1,95 g Benzal-o-toluidin (0,01 Mol). Nach dem Einleiten von Keten erhält man ein gelbes Öl, welches im Verlaufe von 5 Wochen langsam durchkristallisiert. Von dem noch vorhandenen Ausgangsmaterial wird mit Äther/Petroläther abgetrennt und zur Analyse aus Methanol umkristallisiert.

Ausbeute 167 mg = 7 % d. Th.

F: 107°

C₁₆H₁₅ON

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	81,32	4,205	12,53 mg CO ₂
H	6,37	6,52	4,205	2,45 mg H ₂ O

β -Lactam der β -(m-Toluidino)- β -phenylpropionsäure (XLV).

Es werden 1,95 g Benzal-m-toluidin (0,01 Mol) angesetzt. Als Reaktionsprodukt erhält man ein Öl, welches im Verlauf von 4 Wochen durchkristallisiert. Abtrennung erfolgt mit Petroläther. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 426 mg = 18 % d. Th.

F: 91°

$C_{16}H_{15}ON$

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	81,09	4,422	13,14 mg CO ₂
H	6,37	6,50	4,422	2,57 mg H ₂ O

β -Lactam der β -(p-Toluidino)- β -phenylpropionsäure (XLVI).

In die Schmelze von 1,95 g Benzal-p-toluidin (0,01 Mol) wird wie in den vorhergehenden Versuchen Keten eingeleitet. Es hinterbleibt ein Öl, welches im Verlauf von 3 Tagen kristallin erstarrt. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute 310 mg = 13 % d. Th.

F: 126°

$C_{16}H_{15}ON$

MG: 237

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	80,98	80,78	4,811	14,24 mg CO ₂
H	6,37	6,30	4,811	2,71 mg H ₂ O

β -Lactam der β -(p-Anisidino)- β -phenylpropionsäure (XLVII).

Ansatz 2,11 g Benzal-p-anisidin (0,01 Mol). Das β -Lactam kristallisiert unmittelbar nach dem Erkalten des Reaktionsgemisches aus. Zur Abtrennung wird mit reinem Äther verrieben und zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert.

Ausbeute 478 mg = 18 % d. Th.

P: 86°

$C_{16}H_{15}O_2N$

MG: 265

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	75,88	75,06	4,545	12,50 mg CO_2
H	5,99	6,28	4,545	2,55 mg H_2O

β -Lactam der β -(m-Chloranilino)- β -phenylpropionsäure (XLVIII).

Ansatz 2,15 g Benzal-m-chloranilin (0,01 Mol). Aus dem einzigen Reaktionsprodukt kristallisiert das β -Lactam im Verlaufe von 6 Tagen aus. Es wird mit Petroläther abgetrennt und zur Analyse aus 70 %igem Methanol umkristallisiert.

Ausbeute 870 mg = 34 % d. Th.

P: 97°

$C_{15}H_{12}ONCl$

MG: 257

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	69,90	69,65	4,537	11,58 mg CO_2
H	4,70	4,71	4,537	1,91 mg H_2O
Cl	13,76	14,05	9,635	1,91 ml n/50 $AgNO_3$ Lsg.

1,4-Diphenyl-6-oxo- Δ^2 -tetrahydropyridin (II).

Wird in eine Schmelze von 2,07 gr Zimtanil (0,01 Mol) bei 190° ein lebhafter Ketenstrom geleitet, so färbt sich die Schmelze zunächst bräunlich, dann tiefrot. Nach etwa 14-tägigem Stehen wird das dabei entstehende zähe Öl fest, ohne aber kristallin zu erstarren. Das feste Harz wird mit Methanol und Kohle gekocht, wobei es vollkommen in Lösung geht. Nach dem Filtrieren wird die Lösung mit 20 ml Petroläther versetzt, längere Zeit gekocht und dann von dem braunen, zähen, zurückbleibenden Harz abfiltriert. Aus dem Filtrat kristallisiert die Verbindung in sehr langen, seidigen Kristallnadeln aus. Zur Analyse wird aus Petroläther umkristallisiert. Ausbeute 1,72 g = 69 % d. Th.

P: 87°

C₁₇H₁₅ON

MO: 249

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	81,86	81,48	5,001	14,93 mg CO ₂
H	6,07	6,35	5,001	2,84 mg H ₂ O

Versuch zur Anlagerung von Keten an das Dianil des Dimethylglyoxals.

2,36 g Dianil des Dimethylglyoxals (0,01 Mol) wurden in einem Reagensglas im Ölbad auf 180° ertitzt. Dabei nahm die Schmelze eine dunkelbraune Färbung an. Durch die Schmelze wurde nun eine halbe Stunde lang ein mäßiger Ketenstrom

geleitet. Die Farbe der Schmelze ging dabei in schwarz über. Nach dem Erkalten erstarrte sie vollkommen zu einem zähen, harzigen Produkt, aus welchem sich kein kristallines Material isolieren ließ.

Bei einem Versuch, die Anlagerung in benzolischer Lösung durchzuführen, konnte nur unverändertes Ausgangsmaterial isoliert werden.

Versuche zur Anlagerung von Keten an Δ^2 -Thiazoline.

Je 0,005 Mol der beschriebenen Δ^2 -Thiazoline (s. Seite 23-27) wurden im Ölbad auf 180° erhitzt und durch die Schmelze ein lebhafter Ketenstrom geleitet. Dabei trat in den meisten Fällen unter Dunkelfärbung der Reaktionsmasse Zersetzung der Δ^2 -Thiazoline zu dunkelroten Ölen ein, die beim Erkalten zu spröden, dunklen Harzen erstarrten. Nur das 2-Merkapto- Δ^2 -thiazolin konnte nach dem Erkalten der Schmelze unverändert isoliert werden. In keinem Falle konnte ein Thiazolidin- β -Lactam isoliert werden.

Bei Versuchen, das Keten an die in benzolischer Lösung befindlichen Δ^2 -Thiazoline bei 0° und Raumtemperatur anzulagern, wurde im Falle des 2-Amino- Δ^2 -thiazolins das 2-Acetamino- Δ^2 -thiazolin erhalten. Die übrigen Δ^2 -Thiazoline reagierten nicht.

Versuche zur Anlagerung von Keten an Δ^2 -Thiazoline in Gegenwart von Katalysatoren.

Bei Anwendung der bei den Versuchen mit Phenylketen bereits beschriebenen Katalysatoren (s. Seite 93) wurden bei 0,005-molaren Ansätzen der Δ^2 -Thiazoline nach obiger Vorschrift in allen Fällen die oben erwähnten Beobachtungen gemacht. Die Δ^2 -Thiazoline gaben bei der Umsetzung mit Keten bei Anwesenheit der Katalysatoren nur dunkle, zähe Harze, aus welchen sich keine β -Lactame isolieren ließen.

B-Anilino-B-phenylpropionsäure-methylester-hydrochlorid (I).

1,11 g B-Lactam der B-Anilino-B-phenylpropionsäure (0,005 Mol) vom Schmelzpunkt 154° werden in 35 ml siedendem Methanol gelöst. Anschließend wird die Lösung auf 60° abgekühlt. Sodann wird 10 Minuten lang ein gleichmäßiger HCl-Strom eingeleitet. Darauf wird im Verlauf einer halben Stunde 1 ml Amylnitrit tropfenweise unter Rühren zugegeben. Dabei nimmt die Lösung eine grüne Färbung an. Nach 2-stündigem Stehen wird das Methanol im Vakuum entfernt, wobei ein zähes Öl hinterbleibt. Dieses geht in kurzer Zeit in einen Brei von grünlichen Kristallen über, welche in Petroläther suspendiert und schnell abfiltriert werden. Das dabei erhaltene Rohprodukt ist intensiv grün gefärbt. Durch oftmaliges Umkristallisieren aus Benzol/Petroläther, -wobei mit Kohle gearbeitet werden muß-, erhält man analysenreine, farblose Kristalle. In der Schmelze nehmen diese Kristalle wieder eine intensiv grüne Farbe an.

Ausbeute 1,36 g = 94 % d. Th.

F: 189°

$C_{16}H_{18}O_2NCl$

MG: 291

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	65,94	66,13	4,498	10,90 mg CO_2
H	6,17	6,94	4,498	2,79 mg H_2O
N	4,82	4,91	4,906	0,191 ml N_2 bei 25° u. 752,5 mm Hg

β -Anilino- β -phenyl-propanol-(1).

Eine Suspension von 580 mg β -Anilino- β -phenylpropionsäure-methylester-hydrochlorid (0,002 Mol) in 25 ml absolutem Äther wird langsam und unter Wasserkühlung zu einer Suspension von 1,5 g LiAlH_4 in Äther gegeben, wobei kräftig durchzuschütteln ist. Während der Reaktion tritt heftiges Schäumen des Äthers ein. Nun wird etwa noch 4 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen, wobei öfters umzuschütteln ist. Zur weiteren Aufarbeitung wird mit 15 ml konzentrierter Salzsäure versetzt und gut durchgeschüttelt. Anschließend wird die salzsaure Lösung mit KOH unter Eiskühlung vorsichtig alkalisch gemacht und mit Äther ausgeschüttelt. Dieser wird abgetrennt und mit Natriumsulfat getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Äthers im Vakuum hinterbleiben weiße Kristalle in Form langer Nadeln, die zur Analyse aus Petroläther umkristallisiert werden. Ausbeute 345 mg = 76 % d.Th.
F: 89°

$\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{ON}$ MG: 227

Analyse:

	Ber. %	Gef. %	Einw. mg	Gef.
C	79,42	79,57	4,071	11,87 mg CO_2
H	7,52	8,08	4,071	2,94 mg H_2O
N	6,17	6,19	4,197	0,230 ml N_2 bei 25° u. 748,5 mm Hg

Zusammenfassung.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Bildung von β -Lactamen durch Ketenanlagerung näher untersucht. Dabei konnten folgende Feststellungen gemacht werden:

Von den drei verwendeten Ketenen lagern sich sowohl das Ketoketen Diphenylketen als auch die beiden Aldoketene Phenylketen und Keten an substituierte Benzalaniline zu β -Lactamen an. Eine bessere Darstellungsmethode für das Phenylketen wurde dabei in der Abspaltung von Stickstoff aus Diazoacetophenon mit Silberoxyd gefunden.

Die Anlagerung von Ketenen an substituierte Benzalaniline weist eine weitgehende Substituentabhängigkeit auf. Die Methylgruppe als Substituent hatte sowohl im Kern A als auch im Kern B keinen Einfluß auf die Reaktion. Die Methoxygruppe im Kern A in p-Stellung verhinderte eine Anlagerung der Ketene zu β -Lactamen vollkommen. Dagegen fand im Kern B bei p-Stellung der Methoxygruppe noch eine geringe Anlagerung statt. Grundsätzlich reagierten von den chloresubstituierten Benzalanilinen nur die m-Verbindungen mit den drei Ketenen, während die Nitrogruppe eine Anlagerung vollkommen verhinderte. Bei diesen Reaktionen setzte sich das Ketoketen Diphenylketen schneller und mit besseren Ausbeuten um als die beiden Aldoketene. Nur im Falle des p-Dimethylaminobenzalanilins zeigten die Aldoketene ein besseres Reaktionsvermögen. Bei den Umsetzungen konnte im großen ganzen beobachtet werden, daß die Ketene bei den im Kern B substituierten Benzalanilinen eine gesteigerte Anlagerungstendenz zeigten.

Die Stabilität der bei diesen Umsetzungen gewonnenen β -Lactame gegenüber alkalischen Einflüssen nimmt mit der Anzahl der Kerne am α -C-Atom ab.

Von den Δ^2 -Thiazolinen reagierten nur das 2-Phenyl-, das 2-Merkapto- und das 2-Amino- Δ^2 -thiazolin mit dem Ketoketen zu Thiazolidin- β -lactamen, welche gegenüber Alkali ein labiles Verhalten zeigen. Aldoketene dagegen sind nicht befähigt, sich an Δ^2 -Thiazoline anzulagern.

Versuche, in die einfachen β -Lactame durch Bromierungs- oder Nitrosierungsreaktionen funktionelle Gruppen einzuführen, gelangen nicht.

Lebenslauf

Am 18. Juli 1929 wurde ich als drittes Kind der Postsekretärsheleute Johann Jäger und Centa Jäger, geb. Mayershofen, in Donauwörth geboren. Von 1935 bis 1940 besuchte ich die Volksschule in Donauwörth und trat anschliessend im April 1940 in die Oberschule Donauwörth über. Nach kurzer kriegsbedingter Unterbrechung im Jahre 1945/ legte ich dann im Juni 1948 an der Oberschule in Donauwörth die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1949/50 immatrikulierte ich mich an der Universität Erlangen in der Naturwissenschaftlichen Fakultät für das Fachgebiet Lebensmittelchemie. Im Oktober 1952 legte ich das lebensmittelchemische Vorexamen und im September 1954 das lebensmittelchemische Staatsexamen an der Universität Erlangen ab. Von September 1954 bis März 1956 befasste ich mich unter der Leitung von Herrn Privatdozent Dr. Robert Pfleger mit der Durchführung der vorliegenden Arbeit.

Photodruck von  **PhotoToni** ERLANGEN



